

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública



**EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS DE
SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE BASE DE
LENGUA EN HOSPITALES PÚBLICOS DE MADRID**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR**

Julián Torres Salcines

Bajo la dirección de los doctores

**Vicente Domínguez Rojas
Margarita Romero Martín**

Madrid, 2013

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA, SALUD
PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA



TESIS DOCTORAL

EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS DE
SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE BASE DE
LENGUA EN HOSPITALES PÚBLICOS DE MADRID.

JULIÁN TORRES SALCINES

MADRID 2012

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA PREVENTIVA,
SALUD PÚBLICA E HISTORIA DE LA CIENCIA



EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA Y ANÁLISIS DE
SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER DE BASE DE
LENGUA EN HOSPITALES PÚBLICOS DE MADRID.

AUTOR: JULIÁN TORRES SALCINES

DIRECTORES:

DR. D. VICENTE DOMÍNGUEZ ROJAS

PROF.DRA.Dª MARGARITA ROMERO MARTIN

A MERCEDES

A TODA MI FAMILIA

A TODOS ELLOS POR EL TIEMPO ROBADO
DE ESTAR JUNTOS

AGRADECIMIENTOS

Soy consciente de la gran ayuda recibida por parte de muchas personas a las que quiero manifestar mi más profundo agradecimiento, pero en especial me siento en deuda con todos los pacientes anónimos que con su enfermedad y sufrimientos no han sido un número a la hora de realizar este trabajo, sino que constituyen el gran aporte a los datos obtenidos. A todos ellos, mi más sincero reconocimiento pues sin ellos no habría sido posible.

En primer lugar expreso mi agradecimiento al Prof. Dr. Vicente Domínguez Rojas, tanto por su dirección de este trabajo como por su inestimable ayuda y por haberme enseñado el camino hacia la investigación y su confianza siempre demostrada.

Mi agradecimiento a la Prof. Dra. Dña. Margarita Romero Martin como codirectora de este trabajo por su apoyo, confianza y disposición

Mi agradecimiento al Dr. D. Andrés González Navarro, por las facilidades prestadas en la obtención y manejo de los datos del Registro de Tumores de la Comunidad Autónoma de Madrid.

Mi agradecimiento al Dr. Salvador de la Torre Gutiérrez, por su constante estímulo y apoyo que ha demostrado tener conmigo.

Mi agradecimiento a la Dra. Dña. Adelaida África Domínguez Gordillo, por haber iniciado en el año 2006 la línea de investigación que ha dado como fruto varias tesis doctorales, entre la que se encuentra la que este doctorando ha realizado.

Mi agradecimiento al Dr. D. José Ramón Méndez Montesinos Jefe del Servicio de Medicina Preventiva del Hospital Central de la Defensa "Gomez Ulla" por su permanente disponibilidad para solventar cualquier duda que surgiera en la obtención y manejo de los datos.

Mi agradecimiento al Dr. D. Carlos Gutiérrez Ortega por su colaboración y su permanente disponibilidad para ayudarme en los problemas técnicos.

Mi agradecimiento a Maite por su ayuda inestimable en los aspectos burocráticos.

A mi esposa Mercedes que, directa o indirectamente, ha estado a mi lado durante todo este tiempo, apoyándome, y animándome en los momentos de desánimo.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	21
EMBRIOLOGÍA DE LA LENGUA	26
RECUERDO ANATÓMICO	27
DISTRIBUCIÓN TOPOGRÁFICA	31
EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA	32
SITUACIÓN DEL CANCER DE BASE DE LENGUA EN EL MUNDO	32
EUROPA	34
AMERICA	38
ASIA	39
SITUACIÓN DEL CANCER DE BASE DE LENGUA EN ESPAÑA	39
REGISTROS DE TUMORES. EL SIDC DE LA CM	39
EUROCARE	41
ORÍGENES MOLECULARES DEL CANCER	48
FACTORES DE RIESGO	62
EDAD	63
SEXO	63
TABACO	64
ALCOHOL	66
DIETA	69
INFECCIONES	69
LESIONES PRECANCEROSAS	74
CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA	76
ESTADIFICACION DEL CANCER DE LENGUA	77
FACTORES PRONÓSTICO	81
GENETICOS	86

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA:	86
ONCOGENES Y GENES SUPRESORES DE TUMORES	86
MUTACIONES DEL P53	87
GEN P27.....	87
VIRUS PAPILOMA HUMANO	88
OTROS	89
TRATAMIENTO.....	89
ASPECTOS GENERALES DE LAS OPCIONES DEL TRATAMIENTO....	89
CIRUGIA.....	91
RADIOTERAPIA.....	93
FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA	93
CRITERIOS DE EMPLEO DE LA RADIOTERAPIA	94
FORMAS DE APLICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA	94
NUEVOS MÉTODOS DE RADIOTERAPIA.....	96
QUIMIOTERAPIA	96
NUEVO ENFOQUES EN LA QUIMIOTERAPIA.....	98
TERAPIA DIRIGIDA	99
NUEVOS TRATAMIENTOS	99
OBJETIVOS	103
SUJETOS Y MÉTODOS	110
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	114
VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC.....	114
DATOS DE FILIACIÓN.....	114
DATOS DEL DIAGNOSTICO	115
DATOS DEL TRATAMIENTO.....	122
DATOS DEL FALLECIMIENTO Y SUPERVIVENCIA.	124
VARIABLES MODIFICADAS/TRANSFORMADAS	125
MÉTODO ESTADÍSTICO	130

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	130
ESTADÍSTICA ANALÍTICA	130
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA.....	130
SUPERVIVENCIA A TIEMPO COMPLETO O SUPERVIVENCIA CAUSA-ESPECÍFICA	132
ANÁLISIS DE COX	133
RESULTADOS.....	136
ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	138
DISTRIBUCIÓN CRONOLÓGICA.....	138
EDAD	139
SEXO	142
HISTOLOGÍA	143
EXTENSIÓN TUMORAL.....	144
TRATAMIENTOS REALIZADOS	145
DEMORA DEL TRATAMIENTO.....	148
TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	148
EDAD Y SEXO.....	150
EDAD E HISTOLOGÍA.....	150
EDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL	151
EDAD Y ACTITUD TERAPEUTICA	152
EDAD Y RETRASO EN EL TRATAMIENTO	153
EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	154
SEXO E HISTOLOGÍA.....	155
SEXO Y EXTENSIÓN TUMORAL	155
SEXO Y TRATAMIENTO IMPARTIDO	157
SEXO Y RETRASO EN EL TRATAMIENTO	158
SEXO Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	159
HISTOLOGÍA	160
HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN TUMORAL.....	160

HISTOLOGÍA Y TRATAMIENTOS	160
HISTOLOGÍA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO	161
HISTOLOGÍA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	162
EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTO	163
EXTENSIÓN TUMORAL Y RETRASO EN EL TRATAMIENTO	164
EXTENSIÓN TUMORAL Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	165
TRATAMIENTOS Y DEMORA	166
TRATAMIENTOS Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	168
DEMORA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	170
MORTALIDAD	170
MORTALIDAD Y EDAD.....	171
MORTALIDAD Y SEXO.....	172
MORTALIDAD E HISTOLOGÍA.....	173
MORTALIDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL	174
MORTALIDAD Y TRATAMIENTOS.....	175
MORTALIDAD Y DEMORA.....	177
MORTALIDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	178
MORTALIDAD PREMATURA.....	179
SUPERVIVENCIA	180
SUPERVIVENCIA GLOBAL	182
SUPERVIVENCIA Y EDAD	183
SUPERVIVENCIA Y SEXO	185
SUPERVIVENCIA Y SEXO	186
SUPERVIVENCIA E HISTOLOGIA	187
SUPERVIVENCIA Y EXTENSION TUMORAL.....	188
SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO	190
SUPERVIVENCIA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO	192
SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	194
DISCUSIÓN.....	196

CONSIDERACIÓN PREVIA.....	198
DISTRIBUCIÓN CRONOLÓGICA	199
EDAD	200
SEXO	201
HISTOLOGÍA	202
EXTENSIÓN TUMORAL.....	203
TRATAMIENTOS	204
DEMORA	205
TUMORES PRIMARIOS MULTIPLES	205
MORTALIDAD.....	206
MORTALIDAD Y EDAD	207
MORTALIDAD Y SEXO	207
MORTALIDAD E HISTOLOGÍA	208
MORTALIDAD Y EXTENSION TUMORAL	208
MORTALIDAD Y TRATAMIENTOS	209
MORTALIDAD Y DEMORA.....	211
MORTALIDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	211
SUPERVIVENCIA	211
SUPERVIVENCIA Y EDAD.....	212
SUPERVIVENCIA Y SEXO.....	212
SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA.....	213
SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL	213
SUPERVIVENCIA Y ACTITUD TERAPEÚTICA.....	215
SUPERVIVENCIA Y DEMORA.....	215
SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES.....	216
MODELO DE COX.....	218
PRIMER MODELO DE COX.....	218
SEGUNDO MODELO DE COX.....	222
CONCLUSIONES	227

ABREVIATURAS.....	233
BIBLIOGRAFIA.....	239

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Registros de tumores españoles que participaron en EUROCARE-4 con la población media en 1995-1999 y porcentaje de cobertura nacional.	43
Tabla 2. Mortalidad por cáncer en España en Hombres año 2005	46
Tabla 3 Mortalidad por cáncer en España en Mujeres año 2005	46
Tabla 4. Numero de muertes por los principales cánceres en España en Hombres/Mujeres año 2005	47
Tabla 5. Categorías TNM agrupadas por estadios.....	80
Tabla 6.Estadificación cáncer lengua: correspondencia entre el sistema de estadificación TNM y el LRD, empleado en el estudio.	120
Tabla 7. Numero de casos y porcentaje por quinquenio	138
Tabla 8. Distribucion por grupos de edad.....	139
Tabla 9. Casos diagnosticados según el sexo	142
Tabla 10.Distribución de casos según tipo histologico cie-03	143
Tabla 11.Distribucion de casos agrupados por histologicos	144
Tabla 12.Distribución del estadio al diagnostico	145
Tabla 13.Secuencia terapeutica	145
Tabla 14.Distribución de la secuencia de tratamientos	147
Tabla 15.Demora en el tratamiento	148
Tabla 16.Distribución tumores primarios múltiples.....	148
Tabla 17.Distribución por grupos de edad y según el sexo.....	150
Tabla 18.Distribución por grupos de edad e histologia	151
Tabla 19.Distribución por grupos de edad y extension tumoral	152
Tabla 20.Distribución por grupos de edad y actitud terapeutica	153
Tabla 21.Distribución por grupos de edad y demora en el tratamiento.....	154
Tabla 22.Distribución por grupos de edad y tumores primarios multiples.....	154
Tabla 23.Distribución según el sexo para cada tipo histologico.....	155
Tabla 24.Distribución según el sexo y estadio al diagnostico	157
Tabla 25.Distribución según el sexo y actitud terapeutica	158
Tabla 26.Distribución según el sexo y demora en el tratamiento.....	159
Tabla 27.Distribución según el sexo y tumores primarios multiples.....	159

Tabla 28.Distribución histologica dependiendo del estadio al diagnostico.	160
Tabla 29.Distribución histologica según la actitud terapeutica	161
Tabla 30.Distribución histologica y demora en el tratamiento.....	162
Tabla 31.Distribución histologica y tumores primarios multiples.....	163
Tabla 32.Distribución según el estadio al diagnostico y tratamiento	164
Tabla 33.Extensión tumoral y retraso	165
Tabla 34.Extensión tumoral y tumores primarios múltiples.....	166
Tabla 35 Tratamientos empleados y demora.....	167
Tabla 36.Tratamientos y tumores primarios múltiples	169
Tabla 37.Demora y tumores primarios múltiples.....	170
Tabla 38.Distribución de la mortalidad.....	171
Tabla 39.Mortalidad por grupos de edad	172
Tabla 40 Mortalidad según el sexo	173
Tabla 41.Mortalidad y grupos histologicos.....	174
Tabla 42.Mortalidad y extensión tumoral	175
Tabla 43.Mortalidad y actitud terapeutica	176
Tabla 44.Mortalidad y demora	178
Tabla 45.Mortalidad y tumores primarios múltiples.....	179
Tabla 46.Muerte prematura.....	180
Tabla 47.Supervivencia global del cáncer de base de lengua.....	181
Tabla 48.Expectativa del tiempo de supervivencia por edad.....	183
Tabla 49.Expectativa del tiempo de supervivencia por sexo	185
Tabla 50.Expectativa del tiempo de supervivencia por histología	187
Tabla 51.Expectativa del tiempo de supervivencia por extensión tumoral	189
Tabla 52.Expectativa del tiempo de supervivencia por tratamiento.....	191
Tabla 53.Expectativa del tiempo de supervivencia por demora.....	193
Tabla 54Expectativa del tiempo de supervivencia por tumores primarios múltiples.....	195
Tabla 55. Comparación con edades.	201
Tabla 56. Comparacion con la extensión tumoral.....	203
Tabla 57. Comparacion de mortalidad y extension tumoral.....	209
Tabla 58. Comparacion de mortalidad y tratamientos	210
Tabla 59. Comparación de supervivencia según el sexo.....	213
Tabla 60. Comparación de supervivencia y extensión tumoral.....	214
Tabla 61. Comparacion de supervivencia y demora.....	216
Tabla 62. Comparación de supervivencia por tumores primarios multiples.....	217

Tabla 63. Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)	219
Tabla 64. Variables en la ecuación primer modelo de cox.....	220
Tabla 65. Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)	222
Tabla 66. Variables de la ecuacion segundo modelo de cox	223

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Incidencia de la mortalidad por cáncer oral en hombres en europa, oral oncology (2004) 40 433–4 Carlo la Vecchiaa.	36
Gráfico 2. Incidencia de la mortalidad por cáncer oral en mujeres en europa, oral oncology (2004) 40 433–4 Carlo la Vecchiaa.	37
Gráfico 3. Incidencia y Mortalidad mundial por cáncer oral, según genero,edad Globocan 2000 IARC	64
Gráfico 4.Cáncer de cabeza y cuello: supervivencia relativa (%) por localización, de 20 años en 12 áreas del SEER 1988-2001 Piccirillo JF, 205	84
Gráfico 5.Cáncer de cabeza y cuello: supervivencia relativa (%) por localización,en mayores de 20 años, 12 áreas del SEER 1988-2001 205	85
Gráfico 6. Casos diagnosticados por grupos de edad	141
Gráfico 7. Supervivencia global	182
Gráfico 8. Supervivencia en menores y mayores de 60 años.....	184
Gráfico 9 Supervivencia según el sexo.....	186
Gráfico 10. Supervivencia e histología.....	188
Gráfico 11. Supervivencia y extensión tumoral.....	190
Gráfico 12. Supervivencia y tratamientos	192
Gráfico 13 Supervivencia y demora en el tratamiento	194
Gráfico 14. Supervivencia y tumores primarios multiples	195

INTRODUCCIÓN

La enfermedad cancerosa ocasiona una mortalidad mayor que la que se deriva de la suma de Tuberculosis, Sida y Paludismo a nivel mundial. Por otra parte se estima que para el año 2.30 la mortalidad por esta rubrica aumentará un 80% en los países en vías de desarrollo. DÍA MUNDIAL DEL CANCER ¹.

El cáncer es una de las principales causas de muerte en todo el mundo; en 2008 causó 7,6 millones de defunciones (aproximadamente un 13% del total) ², de los cuales un 70% de las muertes por cáncer registradas en 2008 se produjeron en países de ingresos bajos y medios.

Se prevé que las muertes por cáncer sigan aumentando en todo el mundo y alcancen la cifra de 13,1 millones en 2030.²

En el año 2006 el cáncer produjo más de 98.048 defunciones en España, 61.184 en hombres y 36.862 en mujeres, es decir, en términos absolutos, tres de cada mil hombres y dos de cada mil mujeres murieron de cáncer. Los tumores malignos han sido la segunda causa de muerte en España en las últimas décadas, solamente superados por las enfermedades del aparato circulatorio. Desde el año 2005, los tumores son la primera causa de muerte en los hombres, y se mantiene en un segundo lugar en las mujeres ³

En ese mismo año 2006, las defunciones por cáncer en los hombres entre 40 y 80 años fue la primera causa de muerte, mientras que en el mismo periodo, comienza a ser la primera causa de muerte entre los 20 a 80 años para las mujeres ³

A nivel mundial, el cáncer oral y faríngeo representa el 7% de todos los tumores, con 270.000 nuevos casos por año en el hombre y 143.000 en la mujer.⁴ En los países menos industrializados, es el quinto tumor más frecuente en el hombre y el séptimo en la mujer. En el sudeste asiático, el cáncer orofaríngeo es el tumor más frecuente en el hombre. Respecto a la mortalidad, el panorama es muy parecido, aunque las diferencias en la supervivencia hacen que las tasas de mortalidad entre los países desarrollados y menos desarrollados y entre diferentes grupos étnicos sean incluso más dispares ⁵.

Centrándonos en el cancer oral se han identificado varios factores de riesgo importantes como el tabaco ⁶, el consumo de alcohol ⁷, el mascar betel ⁸ y las dietas pobres en frutas y verduras frescas ^{9,10}. Estos factores parecen estar involucrados en la etiología de una proporción importante de casos. Sin

embargo, estos factores de riesgo son muy comunes en la población, como ocurre en la mayoría de tumores, pero solo un número relativamente pequeño de personas desarrolla la enfermedad.

EMBRIOLOGÍA DE LA LENGUA

El desarrollo y crecimiento de la cara y de la cavidad bucal comienza la cuarta semana y dura hasta la novena. A las 4 semanas, en la cara endodérmica del primer arco branquial, aparecen dos protuberancias o mamelones linguales laterales y una prominencia medial, o tubérculo impar nacido del borde inferior de este arco. Las protuberancias linguales laterales se fusionan entre sí y a su vez con la prominencia medial, formando los 2/3 anteriores del cuerpo de la lengua, o lengua móvil. Esta fusión en algunos casos deja como vestigio en la mucosa lingual una marca romboide a nivel medial. Por tanto la lengua por delante de la V lingual tiene una función masticatoria y proviene de un tubérculo mesobranquial medio, impar, mirando a los primeros arcos y de dos tubérculos laterales situados en la extremidad ventral a cada lado de la mandíbula. Lo que significa, que la lengua móvil tiene un origen ectodérmico y endodérmico.

Los 2/3 anteriores de la lengua están separados del tercio posterior por la V lingual, o surco terminal. La porción posterior, o fija, tiene su origen en tejido formado de la fusión medial del 2º, 3º y parte del 4º arco faríngeo y es endoblástica. El esbozo de la glándula tiroides se desarrolla en la parte caudal del tubérculo impar mediante una invaginación endodérmica que va emigrando hacia abajo por delante de la cavidad intestinal. El punto de origen, donde se produce esta invaginación en la base de la lengua, es el denominado foramen caecum.

La musculatura lingual tiene su origen en células musculares emigradas de los somitas occipitales. El nervio hipogloso que las inerva sigue el mismo proceso.

A lo largo de su desarrollo el tamaño de la lengua guarda proporción con el perímetro craneal. La lengua dobla su longitud y su anchura desde el nacimiento hasta la adolescencia.

A modo de resumen existen diferencias entre el origen embriológico de la base de la lengua, respecto al tercio anterior ó lengua móvil.

La lengua móvil tiene un origen ECTOBLASTICO (reunión de los primordios laterales) mientras que la base de la lengua un origen ENDOBLASTICO (reunión de los primordios anteriores). Las amígdalas linguales tienen un origen TIMICO, al igual que el anillo de Waldeyer.

RECUERDO ANATÓMICO

La lengua tiene forma de cono: presenta un cuerpo, una V lingual y una raíz. El cuerpo o porción bucal comprende los 2/3 anteriores, la raíz o porción faríngea, el 1/3 posterior, separados ambos por la V lingual o istmo de las fauces.

Las partes de la lengua son:

- **Cara superior:** También se llama dorso de la lengua, formada por dos partes: una posterior o faríngea y otra anterior u oral, estando ambas separados la V lingual, abierta hacia delante y formada por las papilas caliciformes. La superficie del dorso de la lengua por delante de la V lingual, está en relación con el paladar, suele ser lisa y poseer unos surcos congénitos y otros adquiridos que diferencian las lenguas de los individuos.
- **Cara inferior:** Descansa en el suelo de la boca. En su línea media se encuentra el frenillo o filete lingual, de forma semilunar, muy resistente, que limita los movimientos de la lengua. De no ser por este frenillo, podríamos incluso morir tragándonos la lengua, de allí su gran importancia. A ambos lados del frenillo de la lengua, en su parte más anterior, aparecen dos tubérculos perforados en su centro que son los orificios de los conductos de Wharton u orificios de salida de las glándulas salivales submaxilares. Más posteriores se encuentran los orificios de salida de los conductos de Bartolini de las glándulas sublinguales. Las venas raninas se visualizan azuladas en la cara inferior de la lengua, a ambos lados del frenillo.
- **Bordes linguales:** Son libres, redondeados y en relación con los arcos dentarios.
- **Base de la lengua:** Es gruesa y ancha y está en relación de adelante hacia atrás con los músculos milohioideos y genihioideos, el hueso hioides y la epiglotis a la que se halla unida por los tres repliegues glosopiglóticos.

- **Punta lingual:** También se le llama vértice lingual. Sirve para degustar los alimentos mediante la masticación.
- **Esqueleto de la lengua:** Es un armazón osteofibroso formado por el hueso hioides, la membrana hioglosa y el septum medio que son dos láminas fibrosas, sobre la que se insertan los músculos de la lengua.
- **Músculos de la lengua:** La musculatura lingual permite a la lengua gran movilidad. Esta musculatura consiste en músculos extrínsecos, originados fuera de la lengua, y, músculos intrínsecos, originados dentro de ella. Todas las fibras musculares de la lengua son esqueléticas. La musculatura lingual esta compuesta por diecisiete musculos, de los cuales, ocho son pares y uno solo, el lingual superior, es impar:
 1. Geniogloso: Se inserta en la apófisis geni de la mandíbula y se dirige en forma de abanico a la lengua.
 2. Estilogloso: Se inserta en la apófisis estiloides del hueso temporal.
 3. Hiogloso: Se inserta en el hueso hioides.
 4. Palatogloso: También llamado músculo glosoestafilino que constituye el espesor del pilar anterior del velo del paladar.
 5. Faringogloso.
 6. Amigdalogloso.
 7. Músculo lingual superior: Es un músculo impar y medio.
 8. Músculo lingual inferior
 9. Músculo transverso de la lengua: se fija en la cara del tabique lingual, formado por fascículos transversales que terminan en los bordes de la lengua.

VASOS Y NERVIOS.

ARTERIAS.

La circulación arterial esta constituida por la arteria lingual y sus ramas dorsal de la lengua y ranina.

VENAS.

La sangre drena en la vena ranina a través de las arterias linguales profundas y dorsal de la lengua.

LINFÁTICOS.

Se dividen en varios territorios.

- Los de la punta drenan en los ganglios mentonianos.
- Los del cuerpo se dividen en:
 - a) Los marginales, de borde de la lengua van:
 - los externos a los submaxilares, por fuera de la glándula sublingual.
 - los internos a los ganglios anteriores de la cadena yugular interna, por dentro del hiogloso.
 - b) basales, por detrás de la V lingual a los ganglios de la cadena de la yugular interna.
 - c) centrales que nacen de la porción anterior de la lengua a los submaxilares y yugulares internos.

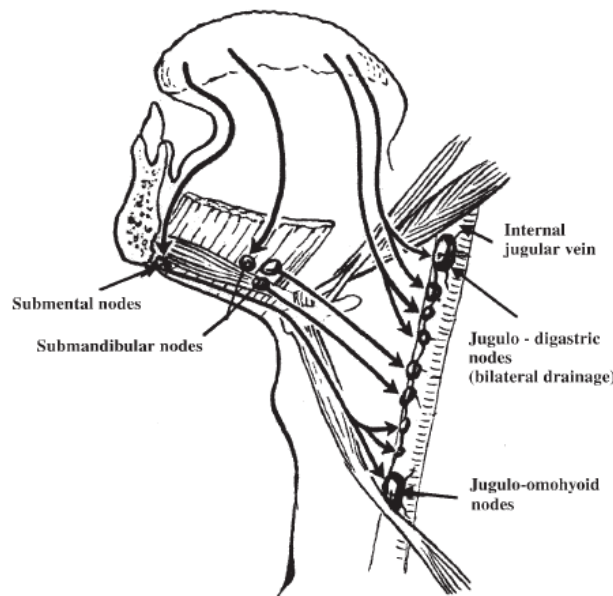


FIGURA 1. DRENAJE LINFÁTICO DE LA LENGUA S. PRINCE – BM.W BAILEY *BRITISH JOURNAL OF ORAL AND MAXILLOFACIAL SURGERY* (1999) 37, 164–174

NERVIOS.

La innervación motora procede del hipogloso mayor y del glossofaríngeo para el estilogloso.

La innervación sensitiva procede de tres nervios:

El nervio lingual, rama del glosofaríngeo, inerva la porción bucal de la mucosa lingual.

El glosofaríngeo a través de sus ramas linguales inerva la región de las papilas caliciformes.

El neumogástrico, inerva a través de sus ramas y del plexo faríngeo, la porción faríngea de la lengua así como los repliegues y fositas glosopiglóticas.

MUCOSA DE LA LENGUA.

La mucosa tapiza en toda su extensión la superficie de la cavidad oral, continuándose por abajo con la mucosa de la tráquea y por arriba con la mucosa de la faringe y de la base de la lengua. La mucosa es delgada, lisa, sonrosada y permanece continuamente húmeda mediante la secreción de las glándulas que posee dispersas por el corion.

La mucosa bucal está integrada por dos capas:

- Una capa superficial constituida por el tejido epitelial: EL EPITELIO
- Una capa subyacente de tejido conectivo: LA LÁMINA PROPIA O CORION.

Ambas están conectadas con la MEMBRANA BASAL.

El epitelio es de tipo plano o pavimentoso estratificado y puede ser:

- Queratinizado.
- No queratinizado.

Epitelio plano estratificado queratinizado: Se caracteriza porque las células más superficiales están muertas y su núcleo y citoplasma han sido reemplazados por queratina, que forma una capa fuerte y resistente a la fricción, (*encías, superficie dorsal de la lengua y paladar duro*) impermeable al agua y casi impenetrable por bacterias, adaptándose a funciones de protección.

Epitelio plano estratificado no queratinizado: Presenta varias capas de células planas, las más profunda está en contacto con la lámina basal. Estas células más profundas son cuboides, las del medio poliédricas y las de la superficie son planas. Este tipo de epitelio lo encontramos en las mejillas, la lengua, la faringe, el esófago, las cuerdas vocales verdaderas y la vagina.

DISTRIBUCIÓN TOPOGRÁFICA

Los cánceres de la porción móvil de la lengua están situados por delante de la V lingual y corresponden a los dos tercios anteriores del órgano. Comprenden los bordes laterales, la cara dorsal y la cara ventral. **Las neoplasias de la base de la lengua** ocupan el tercio posterior de la lengua, por detrás de la V lingual.

La localización primitiva más habitual de los cánceres de lengua fue la pared lateral, pilares y amígdalas palatinas, con incidencia variable según autores (del 48% 58% ¹¹ al 75%-80% ^{12, 13}, seguido de la afectación de la región de vallécula y base de la lengua (28%-33%), de la región de la úvula y el paladar blando (10%-15%), y con menor probabilidad la de pared posterior orofaríngea (4 %) ¹¹.

En algunos casos, la invasión tumoral masiva de la porción móvil de la lengua o de la totalidad de la lengua no permite determinar con certeza el lugar de origen del tumor.

Desde el punto de vista anatómico, la orofaringe se encuentra situada entre el paladar blando por encima y el hueso hioides por debajo; se continúa anteriormente con la cavidad oral y se comunica con la nasofaringe en la parte superior y, en la parte inferior, con la laringe supraglótica y la hipofaringe. La orofaringe se divide en las siguientes regiones:¹⁴

- Base de la lengua, la cual comprende los pliegues faringoepiglóticos y los glosopiglóticos.
- Región tonsilar, la cual comprende la fosa y los pilares anterior y posterior.
- Paladar blando, el cual comprende la úvula.
- Paredes faríngeas, que son posterior y lateral.

En los ganglios linfáticos regionales de la cabeza y el cuello hay ganglios linfáticos que corren de forma paralela a las venas yugulares, el nervio accesorio espinal y la arteria facial y entran en el triángulo submandibular. El entendimiento de esta anatomía y de la condición de los ganglios linfáticos regionales es crítico en el cuidado de los pacientes de cáncer de la cabeza y el cuello. ^{15, 16}

EPIDEMIOLOGÍA DESCRIPTIVA

SITUACIÓN DEL CANCER DE BASE DE LENGUA EN EL MUNDO

Las tasas de incidencia y mortalidad proporcionan una información sobre la frecuencia de la enfermedad de carácter instantáneo o transversal. Es decir, permiten conocer cuántos casos nuevos serán diagnosticados (**incidencia**) o cuántos casos morirán por la enfermedad (**mortalidad**) en relación al tiempo y al tamaño de la población observada. El riesgo acumulado (RA) de morir por cáncer permite comparar la importancia del cáncer relativa a otras causas de muerte.

El programa GLOBOCAN de la Agencia Internacional para la Investigación en Cáncer (IARC, International Agency for Research on Cancer), estima que en el año 2002 hubo 10,9 millones de casos nuevos de cáncer a nivel mundial, 6,7 millones de muertes por cáncer y 24,6 millones de personas viviendo con dicha enfermedad.¹⁷

También a nivel mundial, el cáncer oral y faríngeo representa el 7% de todos los tumores, con 272.000 casos en el año 2002, en el hombre y 143.000 en la mujer¹⁷. En los países menos industrializados, es el quinto tumor más frecuente en el hombre y el séptimo en la mujer. En el sudeste asiático, el cáncer orofaríngeo es el tumor más frecuente en el hombre.

El área del mundo con la más alta incidencia es la Melanesia (31,5 por 100.000 en hombres y 20,2 por 100.000 en mujeres). Las tasas en los hombres son altas en el oeste de Europa (11,3 por 100.000) en el sur de Europa (9,2 por 100.000), el sur de Asia (12,7 por 100.000), el sur de África (11,1 por 100.000). En las mujeres, la incidencia es relativamente alta en el sur de Asia (8,3 por 100.000).

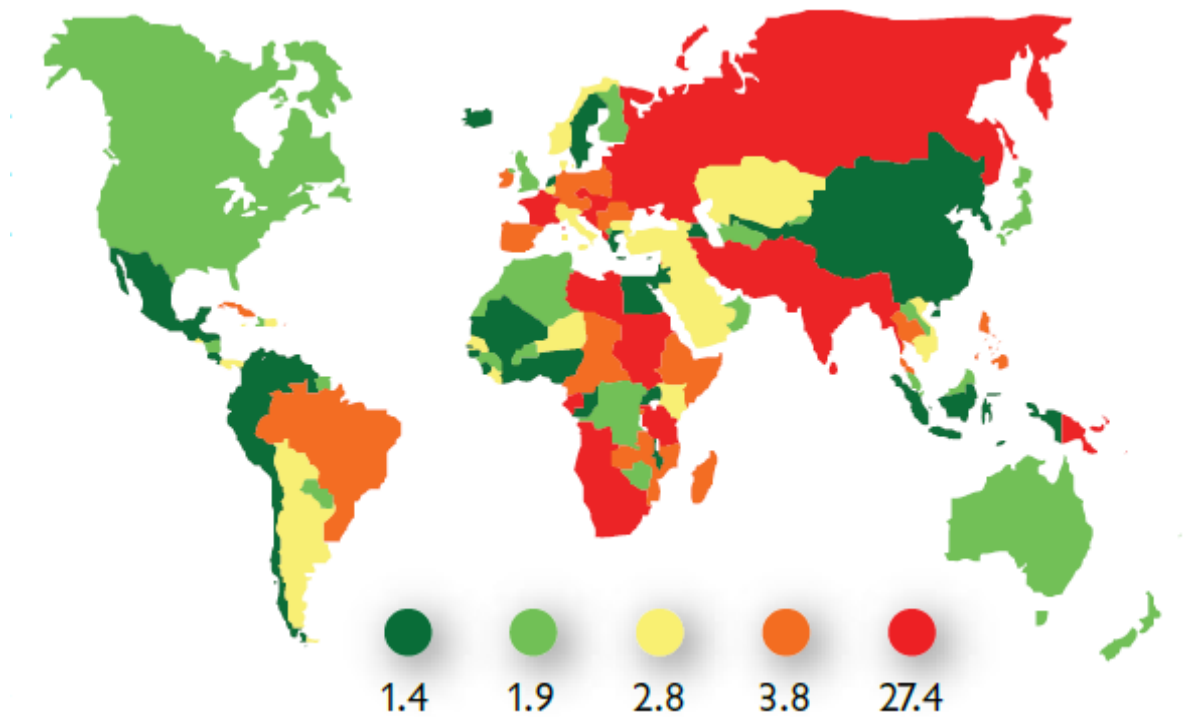


FIGURA 2. Mortalidad mundial por cáncer de cavidad oral en hombres según región geográfica (elaborada a partir del globocan 2000 international agency for research on cancer world health organization).

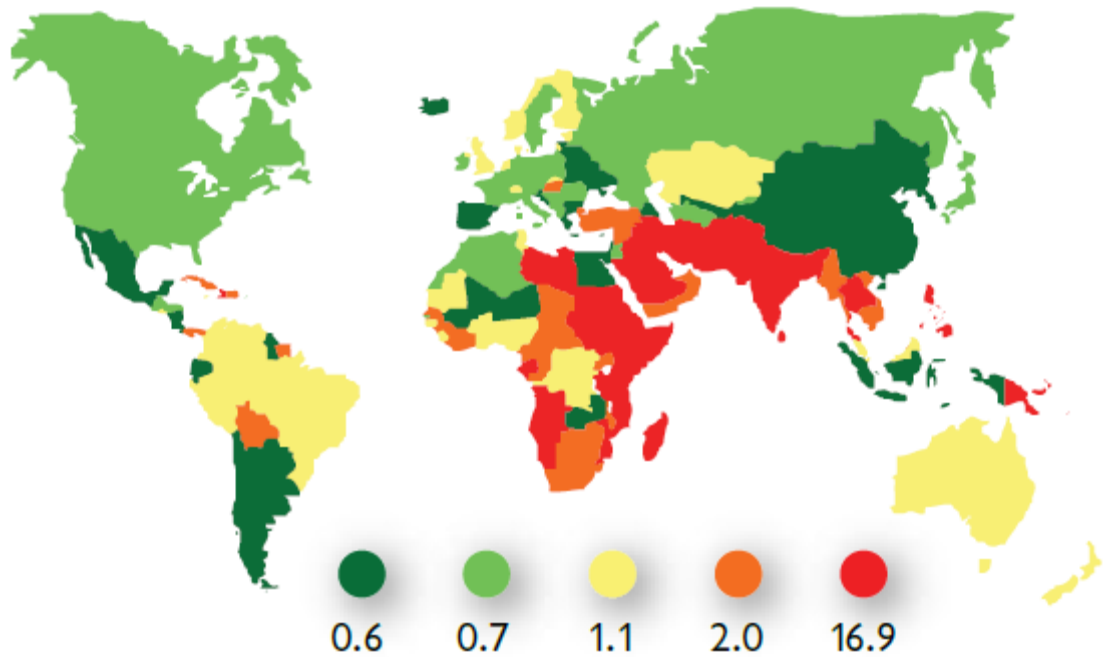


FIGURA 3. Mortalidad mundial por cáncer de cavidad oral en mujeres según región geográfica (elaborada a partir del globocan 2000 international agency for research on cancer world health organization).

EUROPA

La mortalidad por cáncer de lengua ha aumentado sensiblemente en la mayoría de los países europeos hasta finales de 1980, fundamentalmente en los hombres ¹⁸.

A finales de 1990, las mayores tasas de mortalidad de los hombres se observaron en Hungría (20.2/100,000 hombres) y Eslovaquia (17,9 /100.000) y las más bajas en Grecia, Finlandia y Suecia (alrededor de 2 / 100,000). ²⁰

Para las mujeres, las tasas más altas fueron de 1.6-2.6/100, 000 y se observaron en Hungría, Escocia y Dinamarca. a finales de 1990 .

En cuanto a la mortalidad por cáncer oral, las tasas fueron mucho menores en las mujeres de mediana edad, pero mostraron tendencias al alza apreciable en varios países, al menos hasta mediados de 1990. El país con tasas más altas de mortalidad en mujeres de mediana edad fue Hungría.

En FRANCIA los cánceres de la porción móvil constituyen, aproximadamente el 1% de los cánceres, el 10 % de los cánceres de las vías

aerodigestivas superiores y el 30 % de los cánceres de la cavidad oral; Las neoplasias de la base son más raras y no constituyen más que un tercio de la totalidad de tumores malignos de la lengua y el 20 % de los cánceres de la orofaringe.

Aunque el índice de cáncer de lengua es bajo, hay un aumento moderado en las mujeres europeas, principalmente de Europa Central y Europa Oriental. Estas tendencias deben ser esencialmente interpretadas como cambios o modas en el hábito de beber, exposición al alcohol y el tabaco ¹⁹.

Podemos concluir que en Europa , después de cuatro décadas de la subida constante, la mortalidad por cáncer de lengua en hombres ha comenzado a disminuir desde finales de 1980 en la mayoría de Europa occidental, sin embargo, aun persisten las tendencias al aumento en países como Bélgica, Dinamarca, Grecia, Portugal o Escocia ²⁰.

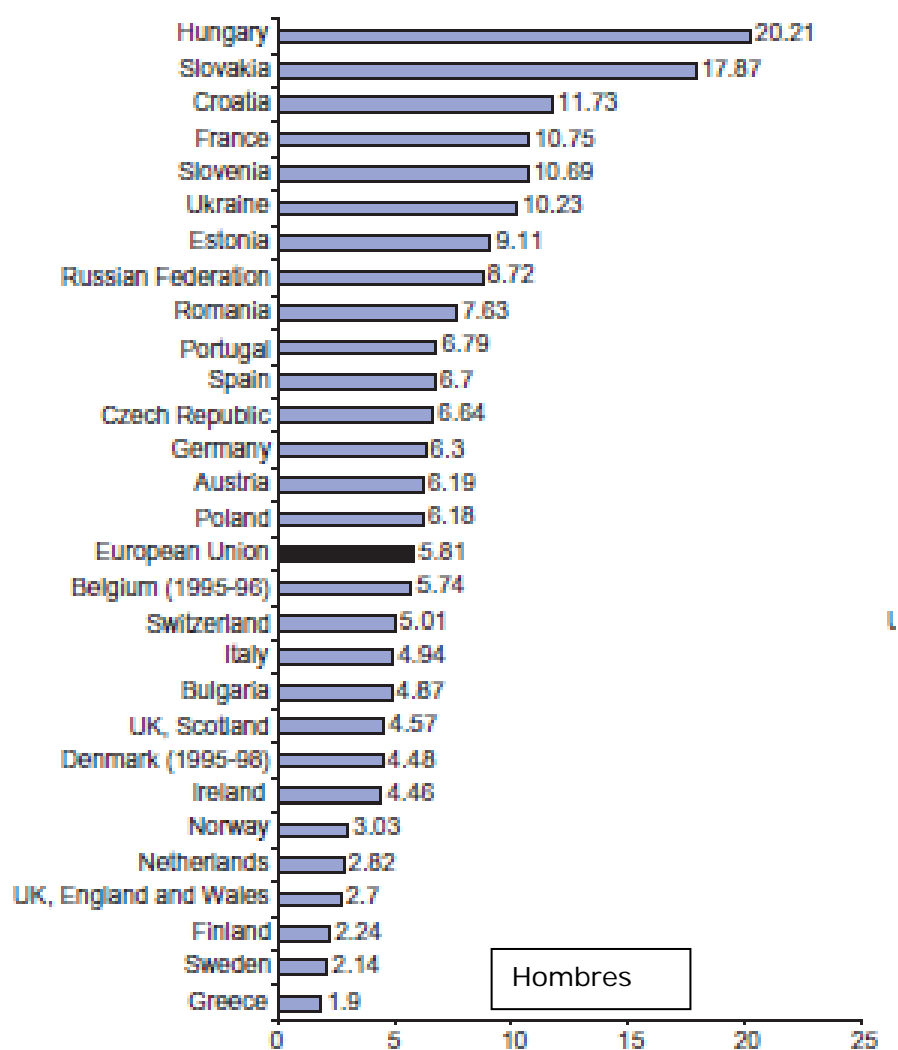


GRÁFICO 1. Incidencia de la mortalidad por cáncer oral en hombres en europa, oral oncology (2004) 40 433–4 carlo la vecchiaa.



GRÁFICO 2. Incidencia de la mortalidad por cáncer oral en mujeres en europa, oral oncology (2004) 40 433-4 carlo la vecchiaa.

AMERICA

En América encontramos elevada incidencia de cáncer oral principalmente en Brasil (sobre todo Sao Paulo, 6,4 varones/ 100.000 y 1,3 mujeres /100.000 habitantes) seguido por, Canadá (Quebec 2,1 varones /100.000 y 1,0 mujeres /100.000 y EE.UU. (especialmente Utah 2,2 varones /100.000 y 1,0 mujeres /100.000 habitantes).

Existe una tendencia significativamente mayor de cáncer de lengua en los estadounidenses nacidos después de 1938. La aceleración comenzó en 1973, alcanzó su punto máximo en 1985, y posteriormente se ha mantenido estable.²¹

En EEUU, la incidencia del cáncer de lengua entre los años 2002-2006, fue de 2,8 por 100.000 habitantes/año, siendo el cambio porcentual anual de la incidencia de cáncer de lengua entre los años 1975 y 1999 de 0,4, y entre 1999 y 2006 de 2,0. Esto quiere decir que en ambos periodos de tiempo se ha producido un incremento en la incidencia de la enfermedad.²²

Siguiendo con los datos del SEER, y teniendo en cuenta que se incluye, además de la parte móvil de la lengua, su base, entre los pacientes diagnosticados en 2002-2006 se encontró una tasa de mortalidad de 0,6 por 100.000 habitantes/año. En este caso, el cambio porcentual anual de la mortalidad de cáncer de lengua en los periodos 1975- 1989, 1989-1999, y 1999-2006 es negativo, de -1,6, -2,3 y -0,4, respectivamente, lo cual implica una disminución en la tendencia de la mortalidad.²²

El programa SEER estimó para 2009 10.530 diagnósticos de cáncer de lengua en EEUU (7.470 hombres y 3.060 mujeres) y 1.910 fallecimientos por dicha enfermedad en ese mismo año.

La estimación para 2011 en EEUU fue de 12.060 nuevos casos (8.560 hombres y 3.500 mujeres), y 2.030 fallecimientos (1.320 hombres y 710 mujeres) por cáncer de lengua.²²

ASIA

Finalmente en Asia, donde el cáncer oral puede llegar a ser en algunas regiones el cáncer maligno más frecuente de la población, destacamos la India (principalmente las regiones de Pune y Bombay 6,1 /100.000 habitantes) ²³.

En China, basándose en estudios realizados en países occidentales, el mayor riesgo para padecer cánceres de cavidad oral (incluyendo la lengua) son el tabaquismo y el consumo de alcohol ²³. Las tasas mas altas las encontramos en Hong Kong con cifras de 1,7 /100.000 habitantes para varones y 1,0 /100.000 para mujeres.

En China, alrededor del 70% de los hombres y el 8% de las mujeres, de 20 años de edad o más, fuman cigarrillos. La prevalencia es aún mayor en las zonas rurales. Además, la mayoría de los fumadores ya han empezado a fumar regularmente a la edad de 15 años y estudios recientes demuestran que la edad de inicio de fumar en la población está disminuyendo ²⁴. Esto se debe a que China es el mayor productor mundial de tabaco. En 1985, China produjo 2.317.300 toneladas de tabaco, un tercio de la producción mundial de hoy. En 1991, la producción llegó a más de 3100 mil toneladas. También está aumentando rápidamente en China, de 942,5 mil millones en 1982 hasta 1640 mil millones en 1992.

En Japon (Hiroshima/Nagasaki) la frecuencia es de 1,8/100.000 habitantes.

SITUACIÓN DEL CANCER DE BASE DE LENGUA EN ESPAÑA

REGISTROS DE TUMORES. EL SIDC DE LA CM

En la actualidad la forma más utilizada de conocer la incidencia del cáncer en una población definida geográficamente es mediante la implantación de un sistema de registro de todos los casos nuevos ²⁵.

Los registros de cáncer poblacionales son un instrumento fundamental que nos permite conocer su impacto en la población y los posibles factores asociados a su aparición, así como realizar una evaluación de la efectividad de las medidas aplicadas en la lucha contra esta enfermedad.²⁶

Las vías para disminuir las muertes producidas por el cáncer son dos: intentar reducir el número de casos nuevos cada año, prevención primaria, e incrementar las posibilidades de supervivencia y de cura de aquellos que ya han desarrollado el cáncer, diagnósticos precoces y mejoras en el tratamiento. La información de la supervivencia de un paciente diagnosticado de cáncer es, por tanto, la llave indicadora del control del cáncer, junto con la incidencia y la mortalidad.²⁷

Las tasas más altas de supervivencia son las que nos proporcionan los ensayos clínicos randomizados, porque generalmente comparan nuevos tratamientos con el mejor tratamiento disponible en ese momento. Sin embargo, este tipo de investigaciones, seleccionan una muestra pequeña de pacientes escogidos. Si los resultados son buenos, se incorporan a la práctica clínica rutinaria.

Posteriormente, es necesario evaluar si estos cambios introducidos tienen la repercusión que se esperaba en poblaciones mayores.

Las tasas de supervivencia obtenidas a partir de los registros de cáncer son necesarias para evaluar la eficacia de los diagnósticos y de los tratamientos. Esta información es más difícil de obtener y de interpretar que la procedente de los ensayos clínicos, puesto que, entre otros, implica aunar esfuerzos para conseguir definiciones de las enfermedades que sean comparables, tener un control de calidad de la recogida de datos y del seguimiento de los pacientes, así como métodos de análisis y comparación del efecto de los ítems recogidos sobre las supervivencias de las distintas poblaciones.²⁸

Aunque para la incidencia del cáncer, desde los años 60 existe un estándar para comparar datos internacionales, en el caso de los datos de supervivencia, no se dispone de patrones estándar hasta 1995, en Europa.²⁹, ³⁰

Por todo ello, son de vital importancia los registros de cáncer, tanto poblacionales como hospitalarios. Así el *National Cancer Data Base* es el registro de tumores hospitalario de la Comisión de cáncer del Colegio Americano de Cirujanos y de la Sociedad Americana del Cáncer, mientras que el SEER es prototipo de registro poblacional.

EUROCARE

A finales del siglo 20, se produjeron más de 2 500 000 muertes por cáncer al año en el continente europeo, con exclusión de la Federación de Rusia.

La Comunidad Europea patrocinó el programa EUROCARE con la finalidad de cuantificar y explicar las diferencias internacionales en cuanto a supervivencia de cáncer en Europa. EUROCARE-1 reveló dramáticas diferencias entre los distintos países, con bajas tasas en las poblaciones del este de Europa, tasas intermedias en Dinamarca y Reino Unido, en contraste con las elevadas tasas en el resto de poblaciones del oeste europeo. EUROCARE-2 y EUROCARE-3 confirmaron estos hallazgos.

Sin embargo, los análisis presentados en EUROCARE-4, que incluyeron los casos diagnosticados hasta 1999, indicaron que estas diferencias en cuanto a supervivencia se iban estrechando.³¹

Los estudios de supervivencia de los registros poblacionales pueden ser criticados debido al gran intervalo de tiempo que transcurre desde el último año de diagnóstico hasta la publicación de los resultados. Durante esos años, se introducen mejores tratamientos, y de esta forma los resultados obtenidos no son de actualidad y pueden tener limitada relevancia. A pesar de ello, la supervivencia mejora de forma gradual a medida que los nuevos protocolos están disponibles para una población cada vez mayor de pacientes. Uno de los objetivos de EUROCARE-4 es acortar el intervalo de tiempo entre la introducción de los nuevos tratamientos y el análisis estadístico de sus efectos sobre la supervivencia³¹.

Otro inconveniente de EUROCARE es que para varios países europeos los registros de cáncer solamente cubren una pequeña fracción del total de la población nacional. Los resultados para estos países pueden no representar la situación del país en concreto. Para EUROCARE-4 fue el caso de la República Checa, Alemania, Italia, Polonia y España.³¹

La base de datos de EUROCARE-4 contiene más de 13.500.000 casos de cáncer diagnosticados entre 1978 y 2002. Los registros poblacionales que colaboran en el programa cubren aproximadamente 151.400.000 personas que representan el 35% de la población de los países que participan (Eurocare-4),

variando la fracción de población cubierta en cada país desde el 1,3% hasta el 100%. Por este motivo, las estimaciones de supervivencia obtenidas simplemente agrupando todos los datos se verían influidas de forma desproporcionada por la supervivencia de los países con más cubrimiento y mayores poblaciones, tales como el Reino Unido. Para evitarlo, se definieron 5 regiones europeas que permitieron calcular el peso de cada una de ellas dentro del total de la población europea.³²

Con respecto a los registros españoles se describe una mejoría en cuanto al seguimiento en el programa EURO CARE-4 con respecto a los anteriores estudios realizados ³²

Tabla 1. Registros de tumores españoles que participaron en EUROCare-4 con la población media en 1995-1999 y porcentaje de cobertura nacional.

Albacete	358.533	0,9
País Vasco	2.094.584	5,3
Castellón	460.454	1,2
Gerona	523.244	1,3
Granada	808.926	2,0
Murcia	1.101.177	2,8
Navarra	531.028	1,3
Tarragona	578.478	1,5

Algunos autores defienden las estadísticas de mortalidad frente a las de supervivencia para comparar resultados de cáncer entre distintos países, debido a que los datos de mortalidad generalmente están disponibles para poblaciones enteras a nivel nacional. La supervivencia es un indicador complejo: una mayor supervivencia puede reflejar tanto diagnósticos más tempranos, como sobre-diagnósticos o muertes tardías. Sin embargo, las estadísticas de mortalidad tampoco son capaces, generalmente, de distinguir los efectos debido a prevención primaria, diagnóstico temprano o mejor tratamiento. Además, proporcionan una borrosa y atrasada indicación de tendencias, ya que las personas fallecidas por cáncer en un año determinado han sido diagnosticadas en cualquier año previo. De este modo, las dificultades inherentes a la interpretación de las estadísticas de supervivencia no implican que las de mortalidad sean superiores: ambas pueden ayudar a interpretar tendencias y diferencias entre países en el control del cáncer.³¹

En general, los clínicos se basan en los resultados procedentes de ensayos clínicos randomizados o de estudios hospitalarios o de grupos de

hospitales, en lugar de los estudios de supervivencia poblacionales. Sin embargo, los oncólogos en ocasiones se desconciertan al comprobar que la supervivencia en estudios poblacionales es menor que en las series clínicas. Esto es debido a que los pacientes incluidos en los estudios clínicos están altamente seleccionados y son tratados en centros especializados en cáncer, y por tanto no representan a los pacientes oncológicos en general. En los estudios hospitalarios, el estadio en el momento del diagnóstico normalmente está cuidadosamente determinado, a pesar de lo cual, y debido a que la determinación del estadio depende del método de estadificación empleado y éste varía entre los distintos centros, las comparaciones de supervivencia entre series clínicas (entre hospitales o a lo largo del tiempo) no son fiables.³¹

Por estos motivos, los datos de supervivencia poblacionales sí pueden ser de relevancia para los clínicos ya que pueden ser utilizados como un estándar frente al que comparar sus resultados. Si la supervivencia de sus pacientes sobrepasa la media, puede ser debido a una selección de sus pacientes de tipo geográfica, demográfica, social o económica, en lugar de a un mejor tratamiento. Por el contrario, si la supervivencia está por debajo de la media, la causa puede subyacer en que su centro tiende a tratar casos más avanzados que otros centros. El estándar de referencia (el registro de cáncer local o nacional) ha de tener información fiable del estadio al diagnóstico, y esto depende obviamente de la precisión de los datos que los hospitales (en definitiva, los clínicos) proporcionan a los registros de cáncer.³¹

Sin embargo, una limitación fundamental de los datos de supervivencia de los registros de cáncer es que rara vez están disponibles en función del estadio en el momento del diagnóstico. Para solventar esta situación sería deseable una mejor comunicación entre clínicos y registros de cáncer³¹.

Existen una serie de indicadores que definen la calidad de los datos. Entre ellos, en el caso de EURO CARE-4, la presencia de segundos tumores, los casos conocidos sólo mediante certificado de defunción y aquellos descubiertos de forma casual en la autopsia se excluyeron del análisis de supervivencia. De esta forma, una elevada proporción de casos que solo se conocen mediante certificado de defunción pueden indicar que la supervivencia se ha sobreestimado. Otros indicadores de calidad son la verificación microscópica y la proporción de pacientes perdidos o censurados.³²

Aunque son sistemas de registros de datos separados y están diseñados con objetivos y metodologías diferentes, son complementarios e igualmente imprescindibles.

La Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la CAM ofrece información de una población superior a los dos millones de personas.³³

En nuestro caso, como se ha visto en sujetos y métodos los datos proceden del Sistema de Intercambio de Datos de Cáncer (SIDC) de la Comunidad Autónoma de Madrid. Este registro de tumores lleva en marcha desde el año 1989. Es un registro hospitalario con las ventajas e inconvenientes que esto supone. Los objetivos de un registro hospitalario son fundamentalmente, la mejora de la atención al paciente, la educación profesional, la información administrativa así como la investigación clínica.

Hay dos subcategorías en los registros hospitalarios: subsidiarios de un solo hospital o bien multi-institucional, como es el caso del SIDC. En ellos la mejoría de la atención al paciente se lleva a cabo teniendo protocolos y base de datos comunes. Intentan establecer la historia natural y la etiología de los tumores. (Types of Registries. SEER's Training Web Site. 2005. Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER).

Todos los pacientes han sido diagnosticados y tratados a nivel hospitalario, lo que nos permite deducir que no se pueden calcular incidencias, existiendo un sesgo de selección de los pacientes, pero obviamente ello no afecta a la validez interna del estudio aunque los resultados no son extrapolables a la población. Además, hasta la fecha, no registran variables que permitan calcular factores de riesgo. En nuestro caso, consumo de alcohol y tabaco, historia reproductiva y ocupación profesional, entre otros.

Sin embargo, ofrece datos de interés en cuanto a lo que se refiere a tratamiento, evolución, diagnóstico histológico, extensión, tumores primarios múltiples y retraso en el diagnóstico o en el tratamiento, entre otros.³⁴

Asumiendo la fiabilidad de las fuentes de las que se nutre el SIDC (historias clínicas, informes de anatomía patológica, registro de admisión de enfermos, altas médicas, Comités de Tumores y Servicios de Oncología médica y Radioterápica) es un sistema que ofrece serias garantías en cuanto a

información se refiere, pues a la confirmación de la veracidad de los datos (por el contraste entre las distintas fuentes) se unen los propios mecanismos de control de calidad que tiene el sistema, como ha demostrado de forma fehaciente en los últimos años el Dr González Navarro.²⁸

En España, los tumores de cavidad oral supusieron en el año 2005 el 1,2 de la mortalidad por cáncer en mujeres (441 muertes), y el 2,9 de la mortalidad por cancer en hombres (1755 muertes).³⁵

Tabla 2. Mortalidad por cáncer en España en Hombres año 2005

MORTALIDAD POR CÁNCER EN ESPAÑA. AÑO 2005.

Mortalidad por cáncer en España. Hombres.

Localización	Número de muertes	Tasa ajustada europea	% sobre las muertes por cáncer	% sobre el total de muertes
Pulmón	16.614	65,6	27,4	8,3
Colorrectal	7.461	27,4	12,3	3,7
Próstata	5.500	18,2	9,1	2,7
Hematológicos	3.895	14,7	6,4	1,9
Vejiga	3.670	13,1	6	1,8
Estómago	3.543	13,3	5,8	1,8
Páncreas	2.417	9,5	4	1,2
Hígado	1.816	7	3	0,9
Cavidad Oral	1.755	7,5	2,9	0,9
Laringe	1.525	6,3	2,5	0,8
Esófago	1.516	6,3	2,5	0,8
SNC	1.336	6,5	2,2	0,7
Riñón	1.256	4,8	2,1	0,6
Melanoma	474	1,9	0,8	0,2
Vesícula Biliar	472	1,7	0,8	0,2

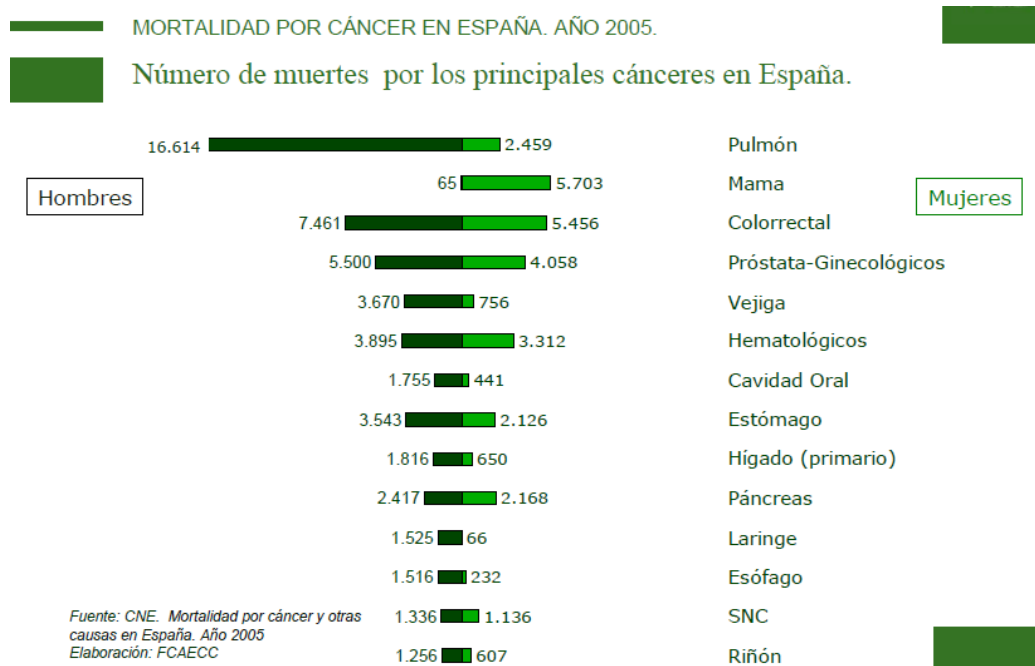
Tabla 3 Mortalidad por cáncer en España en Mujeres año 2005

MORTALIDAD POR CÁNCER EN ESPAÑA. AÑO 2005.

Mortalidad por cáncer en España. Mujeres.

Localización	Número de muertes	Tasa ajustada europea	% sobre las muertes por cáncer	% sobre el total de muertes
Mama	5.703	18,6	15,9	3,1
Colorrectal	5.456	14,5	15,2	2,9
Hematológicos	3.312	9,3	9,2	1,8
Pulmón	2.459	8,1	6,9	1,3
Páncreas	2.168	6	6	1,2
Estómago	2.126	5,7	5,9	1,1
Ovario	1.896	6,1	5,3	1
Útero	1.857	5,7	5,2	1
SNC	1.136	3,9	3,2	0,6
Vesícula Biliar	819	2,1	2,3	0,4
Vejiga	756	1,8	2,1	0,4
Hígado	650	1,7	1,8	0,4
Riñón	607	1,7	1,7	0,3
Cavidad Oral	441	1,4	1,2	0,2
Melanoma	362	1,1	1	0,2

Tabla 4. Numero de muertes por los principales cánceres en España en Hombres/Mujeres año 2005



El número de defunciones por localización tumoral en cavidad bucal en la Comunidad de Madrid en hombres para el quinquenio 2002-2006 fue de 856 respecto a los 8893 de toda España que representa con una tasa de mortalidad ajustada por 100.000 habitantes para los distintos tipos de cáncer en la Comunidad de Madrid el 6,05 respecto del 7,87 de toda España, siendo la comunidad autónoma con mayor índice Canarias con un 12,61.

Si nos referimos a mujeres durante el quinquenio 2002-2006 el número de defunciones por localización tumoral en cavidad bucal en la Comunidad de Madrid fue de 243 respecto a 2006 de toda España que representa una tasa de mortalidad ajustada por 100.000 habitantes para los distintos tipos de cáncer en la Comunidad de Madrid del 1,18 respecto al 1,30 de toda España, siendo la comunidad autónoma con mayor índice Cantabria con un 2,10.

Las tasas ajustadas de mortalidad por 100.000 habitantes en hombres de la población europea en el periodo 1975-2006 fue de 7,36, mientras que en mujeres de la población europea en el mismo periodo fue de 1,23 por 100.000 habitantes.

ORÍGENES MOLECULARES DEL CANCER

Inicialmente se utilizó el concepto de “cancerización de campo”, introducido por primera vez por Slaughter y cols. en 1953 ³⁶, con el propósito de explicar el desarrollo de tumores malignos y recidivas locales de cáncer, en la actualidad, hallazgos moleculares recientes, avalan el modelo de carcinogénesis en el que el desarrollo de células alteradas genéticamente juega un papel fundamental formando éstas una unidad clonal de células hijas alteradas.³⁷

Todos los organismos se forman a partir de un único huevo fecundado (cigoto) y sus células poseen la misma información genética. Dichas células poseen mecanismos reguladores de sus funciones que indican el momento en que cada una debe proliferar y diferenciarse o bien mantenerse en reposo. Estos mecanismos son de origen bioquímico y se localizan especialmente en su ADN que es donde se regulan todas sus funciones.

Una célula cancerosa presenta un trastorno genético que puede modificar tanto las señales de proliferación como las de inhibición de la proliferación.

El cáncer comienza en una célula. La transformación de una célula normal en tumoral es un proceso multifásico y multifactorial que suele consistir en la progresión de una lesión precancerosa a un tumor maligno. Estas alteraciones son el resultado de la interacción entre los factores genéticos del paciente y tres categorías de agentes externos, a saber:

Carcinógenos físicos, como las radiaciones ultravioleta e ionizantes;

carcinógenos químicos, como los asbestos, los componentes del humo de tabaco, las aflatoxinas (contaminantes de los alimentos) o el arsénico (contaminante del agua de bebida);

carcinógenos biológicos, como las infecciones causadas por determinados virus, bacterias o parásitos.

A través de su Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, la OMS mantiene una clasificación de los agentes cancerígenos.

El envejecimiento es otro factor fundamental en la aparición del cáncer. La incidencia de esta enfermedad aumenta muchísimo con la edad, muy probablemente porque se van acumulando factores de riesgo de determinados tipos de cáncer. La acumulación general de factores de riesgo se combina con la tendencia que tienen los mecanismos de reparación celular a perder eficacia con la edad.

Carcinogénesis

La palabra carcinogénesis procede del griego (*Karkinos* y *génesis*) es decir producción de cáncer. Es el mecanismo por el que se desarrolla una neoplasia maligna. Si bien la carcinogénesis no está en la actualidad totalmente descrita, hay fases de la misma que han quedado definidas.

El primer virus causante de cáncer, el virus del sarcoma de Rous (RSV, un retrovirus de pollo) fue identificado en 1911 por Frances Peyton Rous en el trabajo con el que obtuvo el Premio Nobel de 1966. La base molecular de la RV inducida por el cáncer, la expresión del oncogén src viral (v-src), fue revelado por una serie de experimentos con células cultivadas en una serie de laboratorios desde mediados de 1960 hasta mediados de 1970. El descubrimiento en 1976 de que el v-src es el homólogo de un proto-oncogen celular (c-src) fue un hito conceptual y abrió las compuertas para el

descubrimiento de numerosos proto-oncogenes con homología con oncogenes virales. A partir del trabajo descrito anteriormente J. Michael Bishop y Harold E. Varmus ganaron el premio Nobel en 1989.

Sabemos que tanto la producción como el desarrollo tumoral se deben a alteraciones moleculares que se producen en nuestro DNA y en donde están implicados los oncogenes, que a través de variaciones en su secuencia de nucleótidos adquieren capacidades generadoras de tumores. Los protooncogenes son secuencias génicas que codifican las proteínas que controlan el crecimiento y diferenciación celular. El resultado de la alteración de la secuencia génica del protooncogén, por mutación, amplificación o reordenamiento cromosómico, se conoce con el nombre de oncogén³⁸.

La iniciación o activación de la célula cancerosa empieza cuando el ADN de la célula o de una población de células se altera por la exposición a factores carcinogénicos, tanto endógenos como exógenos. La sensibilidad de las células mutadas respecto a su microambiente puede alterarse e iniciarse un crecimiento más rápido que en las células no alteradas.

Ciclo Celular

El intervalo entre cada división celular es definido como ciclo celular. Cada ciclo celular consiste en cuatro fases ordenadas y estrictamente reguladas, denominadas G1, S (síntesis de DNA), G2 y M (mitosis/meiosis). La síntesis del DNA ocurre en la fase S, la separación de cromosomas y división celular ocurre en la fase M, y las fases G1 y G2, son de crecimiento. Las células que no están activamente en crecimiento residen en la fase G0, (un estado de descanso). Los factores que modulan la salida de G0 y la progresión a G1 son cruciales para determinar la frecuencia del crecimiento.³⁹



Figura 4 Ciclo celular

El reloj del ciclo celular sirve como un regulador maestro de esta procesión, de señalización para que las células se dividan cuando es necesario y permanecer en reposo, cuando el crecimiento no es necesario

Los factores de crecimiento estimulan la proliferación de las células normales y se cree que muchos de ellos intervienen en la tumorigénesis (mutaciones).

La acción de diversos oncogenes, aparece implicada en fenómenos de proliferación, diferenciación y supervivencia celular, así como en la capacidad de diseminación y metástasis de las células neoplásicas ⁴⁰.

Los oncogenes codifican proteínas llamadas oncoproteínas, similares a los productos normales de los protooncogenes, salvo que las oncoproteínas carecen de algunos elementos reguladores importantes y su producción no depende de factores de crecimiento ni de otras señales externas ⁴⁰.

Los receptores de crecimiento son proteínas transmembrana que sufren una activación transitoria cuando el receptor capta a su factor de crecimiento específico, a lo que sigue rápidamente la mitosis. Las versiones oncogénicas de estos receptores sufren activaciones persistentes sin necesidad de unirse al factor de crecimiento correspondiente. De esta forma, el receptor mutante libera hacia la célula continuas señales que estimulan la mitosis ⁴⁰.

Recientemente, se ha intensificado el interés de los investigadores en la expresión de receptores de factores de crecimiento codificados por proto-oncogenes c-Erb B en el desarrollo de cáncer oral. Uno de estos receptores es el receptor para el Factor de Crecimiento Epidérmico, que se une a ErbB-1, mientras que el factor de diferenciación neural (NDF) es el ligando preferente para ErbB-3 y ErbB-4. Estos receptores están involucrados en la proliferación y diferenciación celular, y su activación aberrante o su sobre-expresión puede contribuir al desarrollo y progresión tumoral ^{41, 42}.

Todos los procesos estimuladores e inhibidores del crecimiento y proliferación celular convergen en un complejo aparato molecular presente en el núcleo denominado reloj del ciclo celular ⁴³. Dicho reloj se descontrola en prácticamente todos los tipos de cánceres humanos.

El ciclo celular está directamente regulado por una serie de proteínas quinasas de serina / treonina, que son dependientes de ciclinas (CDK). Las CDKs están presentes en toda la división celular, dependiendo su activación de la presencia de ciclinas. Las ciclinas se sintetizan en el comienzo de la fase en la que actúan, y a su vez son destruidos a través de la degradación mediada al final de su fase. ⁴⁴

Considerando la alta incidencia de mutaciones celulares, cabe pensar que el organismo debe poseer algún sistema que le proteja frente al desarrollo y crecimiento de células tumorales, en tanto que la incidencia de tumores no es tan elevada como cabría esperar.

Hoy sabemos que el sistema inmune juega un importante papel defendiendo al individuo frente al crecimiento de células tumorales, a través de una función de vigilancia constante. Esta teoría de inmunovigilancia supone que las células tumorales poseen antígenos, que no están en las células normales.

El sistema inmunitario puede responder a las células tumorales de dos maneras:

- a) Mediante una reacción en contra de antígenos específicos del tumor (moléculas que son únicas para las células cancerosas).
- b) Antígenos asociados contra el tumor (moléculas que actúan de manera diferente en las células cancerosas y las células normales).

La identificación de MAGE-1 , antígeno específico de melanoma, supuso un gran avance en el desarrollo de células T in vitro antígeno-específicos, pudiéndose clonar el MAGE-1 y demostrándose que el sistema inmune humano puede responder a los antígenos tumorales.

Las maneras de convertirse los antígenos propios en antígenos tumorales puede efectuarse por:

- a) Mutación
- b) Sobreexpresión
- c) Traslación/Modificación

Los proteosomas de las células sanas y neoplásicas convierten las proteínas en péptidos cortos. Los péptidos derivados de los productos de los genes mutados o proteínas anormales de células cancerosas se unen a los complejos de histocompatibilidad (MHC) clase I

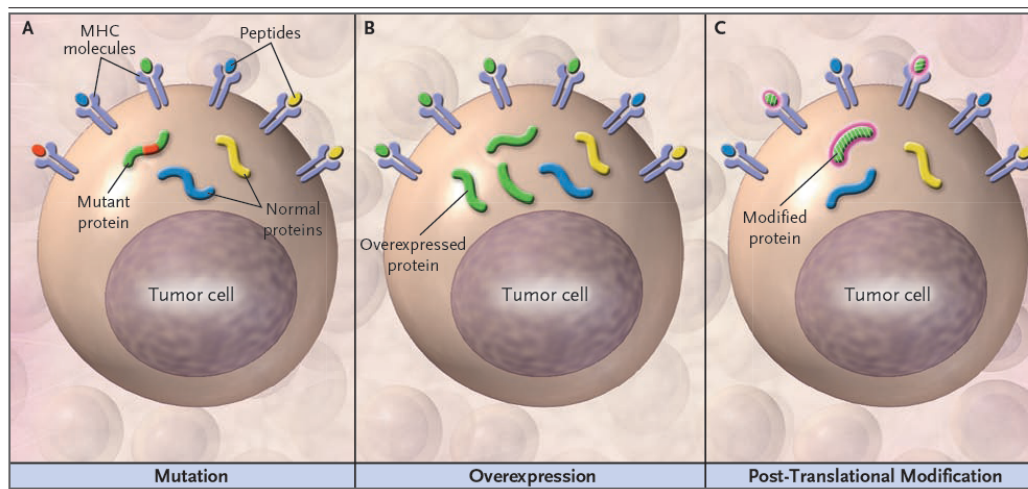


Figura 5. Tres modos de antígenos propios para convertirse en antígenos tumorales. Figura tomada de NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 358;25june 19,2008

Los péptidos formados a partir de tres proteínas normales (amarillo, azul y verde) se presentan en la superficie de la célula como péptidos normales (amarillo, azul y verde) en los principales complejos de histocompatibilidad (MHC).

En los casos de mutación (Grupo A), la insuficiencia de las células tumorales para reparar el daño en el ADN puede dar lugar a una mutación (rojo) en una proteína normal y, en consecuencia, la presentación de péptidos mutados (rojo) en la superficie de las células tumorales.

Sobreexpresión (Grupo B), Debido a una mutación o a los factores que regulan su expresión, una proteína normal (verde) se puede sobreexpresar en una célula tumoral y sus péptidos se presentan en la superficie celular a niveles altamente anormales (Grupo B).

En los casos de modificación post-traducciona (Grupo C), una proteína normal puede ser anormalmente procesada (empalmada, glicosilada, fosforilada, o lipidada) posteriormente a la traducción (verdes rayas), dando lugar a un repertorio de péptidos anormales en la superficie de la célula tumoral.

Los tumores han desarrollado durante su formación múltiples mecanismos inmunosupresores con el fin de evadir el reconocimiento inmune o desactivar los mecanismos efectorios de células T anti-tumorales. Dichos mecanismos incluyen alteraciones en la presentación antigénica, defectos en señales intracelulares de células T, o incremento de la secreción de factores inmunosupresores. Estas estrategias de inmunosupresión incluyen la expansión selectiva y el reclutamiento de una amplia diversidad de **células reguladoras** entre las cuales destacan las ***celulas dendríticas (DCs)*** que se consideran células accesoras de la respuesta inmune. Se las reconoce como células presentadoras de antígenos por excelencia. Los diversos tipos de células dendríticas tienen un origen común en la médula ósea diferenciándose luego bajo la influencia de varios estímulos y distribuyéndose en órganos linfoides y no linfoides. Las células dendríticas tolerogénicas maduras e inmaduras, las células dendríticas plasmacitoides, las células T regulatorias naturales e inducibles, las células supresoras de origen mielóide, otras células presentadoras de antígenos

como los macrófagos asociados a tumores y las células asesinas naturales-T (NKT), representan una heterogénea población que tiene en común una capacidad inmunoestimuladora específica.

Si bien se ha descrito que células tumorales pueden inducir la maduración de células dendríticas (DCs) inmaduras, los datos obtenidos en los últimos años indican que los defectos en el sistema de DCs se encuentran entre los principales factores responsables del escape tumoral, afectando fundamentalmente a la respuesta de células CD4⁺ Th1 y CD8⁺ T citotóxicas. En este sentido, se comprobó que ratones inoculados con diferentes tipos de tumores presentan una reducción marcada en el número y funcionalidad de DCs³.

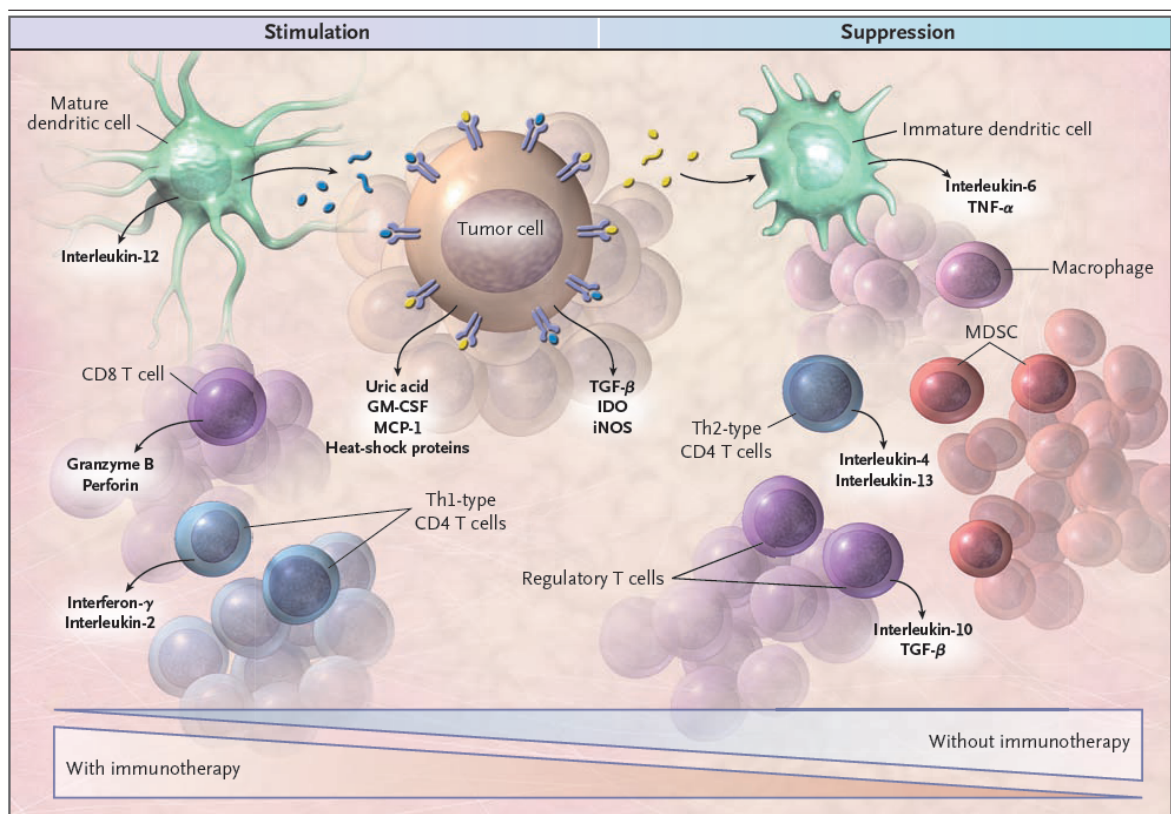


Figura 6. Inmunoestimulantes y grupos de inmunosupresores en el microambiente del tumor. Figura tomada de NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE 358;25 June 19, 2008

Un tumor en crecimiento provoca una respuesta múltiple en el huésped. Los antígenos tumorales atraen a las células dendríticas hacia el tumor. Estas células dendríticas se unen a antígenos tumorales, maduran y se convierten en células de interleuquina-12-producción, y al llegar a los ganglios linfáticos en los

que drenan, estimulan un tipo de células T helper (Th1)-T de tipo CD4, células que producen interferón- γ . Estas células, ayudan a ampliar la población de citotóxicas CD8: Los linfocitos T que pueden destruir las células tumorales a través de moléculas efectoras granzima B y perforina.

Otra serie de antígenos tumorales promueven la maduración de un tipo diferente de célula dendrítica que hace que las citocinas proinflamatorias interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α) y den lugar al tipo 2 de las células T colaboradoras (Th2)-T de tipo CD4, células que producen interleucina-4 e interleucina-13 y no son eficaces en el rechazo del tumor. Este ambiente inmunosupresor también promueve la generación de células T reguladoras y la acumulación de los macrófagos y las células supresoras mieloides derivados (CVE).

Cuando las células perciben tensiones anormales, tales como daños en el ADN o la proliferación aberrante, se produce una cascada de muerte celular programada.

Existen básicamente dos formas de muerte celular:

Apoptosis y Necrosis.

La apoptosis, es una serie regulada y ordenada de eventos que conduce a la destrucción sistemática de células- La apoptosis se lleva a cabo mediante la acción de varios y diferentes miembros de una familia de proteínas denominadas caspasas.

El desencadenante para iniciar la apoptosis, así como para detener el ciclo celular, está dictado por la presencia de alteraciones celulares que pueden ser de origen interno (por ejemplo, daño en el ADN) y externo (por ejemplo, la anoxia) al entorno celular. Uno de los sistemas de alarma principales empleado por la célula para detectar y tomar medidas contra estas anomalías implica, la aparición de genes supresores tumorales como el Gen p53. que es un factor de transcripción que, cuando están presentes en cantidades adecuadas, se inicia la detención del ciclo celular o la apoptosis a través de la expresión de genes implicados en estos procesos.. El proceso de apoptosis tarda aproximadamente 30 minutos. Los fenómenos que se producen son: la rotura del citoesqueleto y las organelas, el encogimiento celular, brote de yemas en la membrana celular,

condensación de la cromatina y formación de cuerpos apoptóticos que son fagocitados por los macrófagos o las células vecinas.

Necrosis, al contrario que la apoptosis, provoca una respuesta inflamatoria debido a que la célula se hincha provocando la rotura de la membrana celular y liberando al exterior todo su contenido.⁴⁵

Cada vez es más evidente que la apoptosis y la necrosis no son la única forma de muerte celular programada.

La autofagia es una forma de muerte, que parece cada vez más probable que juegue un papel clave en la eliminación de las células no deseadas en varios tejidos del cuerpo. Este tipo de muerte, con frecuencia se activa cuando las células sufren necesidad de nutrientes y, en respuesta, digieren sus propios orgánulos intracelulares en los lisosomas citoplásmicos con el fin de reciclar y recoger diversas especies químicas que pueden ayudar a su supervivencia. La apoptosis y la autofagia no son el único medio de suprimir la progresión del cáncer.

Genes supresores del cáncer

Las bases teóricas y la evidencia de los genes supresores de tumores proceden del trabajo de Knudson⁴⁶ en su investigación sobre el retinoblastoma familiar y esporádico.

Los genes supresores tumorales están implicados en diversos procesos de división celular: la regulación de la expresión génica, el control del ciclo celular, la programación de la muerte celular y la estabilidad del genoma. La pérdida de actividad de estos genes provoca la incapacidad de respuesta a los mecanismos de control que regulan la división celular; de modo que se produce una proliferación más o menos incontrolada de la célula, lo cual conduce, en ocasiones, al desarrollo de neoplasias y a la evolución de las mismas hacia procesos tumorales más agresivos⁴⁷.

Gen Rb

El gen del retinoblastoma fue el primer gen supresor de tumores conocido. Produce la pRB que actúa como un freno al progreso de la célula desde la fase G1 a la fase S del ciclo celular.

Cuando la célula recibe el estímulo de los factores de crecimiento, la proteína Rb se inactiva, por lo que el freno desaparece y la célula atraviesa el punto de control G1-S. Si falta la proteína Rb o si una mutación altera su capacidad, el freno molecular del ciclo celular desaparecerá y la célula avanzará despreocupadamente hacia la fase S ⁴⁸.

La ciclina D1 es una proteína inestable fundamental para la progresión de G1 mediante la activación del complejo CDK4/6 que lleva a la fosforilación de la proteína pRB. La fosforilación de la proteína pRB es esencial para la continuación del ciclo celular. Si la pRB no está fosforilada se bloquea el ciclo celular. Se ha encontrado sobreexpresión de Ciclina D en carcinomas orales ⁴⁹ ⁵⁰. La pRb fosforilada libera un factor de transcripción que induce la activación de los genes que regulan la síntesis de ciclina E y ciclina A.

La pérdida de función del gen Rb se asocia a otros tipos de cáncer, como el de mama, próstata, células pequeñas de pulmón y algunas neoplasias hematopoyéticas.

Gen p53

Este gen, en condiciones de normalidad, codifica una fosfoproteína nuclear (proteína natural o salvaje) que actúa como un regulador negativo de la proliferación celular mediante una acción compleja, puesto que al mismo tiempo actúa como factor de transcripción, interruptor del ciclo celular e inductor de apoptosis. Cuando ocurren mutaciones en el p53, se produce una síntesis anormal de proteína, proteína p53 mutada, que tiende a estabilizarse y acumularse en el núcleo. Esta proteína mutada pierde su capacidad supresora del crecimiento celular. La regulación negativa del p53 sobre la replicación ocurre ante diferentes tipos de agresiones en el ADN, aumentando entonces la cantidad de proteína nuclear p53. La consecuencia inmediata del incremento de la p53 es la detención del ciclo celular en G1, actuando mientras los mecanismos de reparación del ADN.⁵¹

Si la reparación del ADN es satisfactoria, el p53, activará a un gen denominado mdm2, cuyo producto se une e inhibe a la propia p53, levantando así el bloqueo celular. Si las alteraciones del ADN son muy extensas y el daño no puede ser reparado, la proteína p53 puede inducir el inicio de muerte celular fisiológica (apoptosis). De esta forma, la proteína salvaje p53 actúa como un

verdadero guardián de la integridad del genoma, estableciendo la posibilidad de que las células dañadas reparen su ADN, previniendo la inestabilidad genómica.

La p53 bloquea el ciclo celular mediante la inducción de la proteína p21, inhibidora de las CDK. La p21 bloquea la transición G1-S y bloquea también directamente la replicación del ADN en la fase S del ciclo celular mediante la inhibición de la actividad de la proteína PCNA sobre la ADN polimerasa δ 27. También se ha visto como la p21 puede actuar por otro mecanismo independiente de la p53.⁴⁹

El gen p53 bloquea también la angiogénesis, posible favorecedora del desarrollo y la diseminación tumoral, a través de la secreción de trombospondina-1 (TSP-1) por parte de los fibroblastos; de esta forma, en las células transformadas, la ausencia de p53 favorecería la inducción de la angiogénesis mediante una disminución de la secreción de TSP-1.⁵¹

Gen p73

En condiciones adecuadas, este gen, de igual manera que el gen p53, puede detener el ciclo celular y provocar la apoptosis⁴⁸.

Gen p27

El p27 es un inhibidor de la quinasa ciclin-dependiente (cdk) que ayuda a regular el ciclo celular a nivel de la fase G1-S. Realiza su función a través de la unión con el complejo ciclina E-cdk2 e inhibe su quinasa, deteniendo la división celular. La proteína p27 se expresa generalmente más en células en fase de reposo que en células normales en fase de proliferación. Las mutaciones de la proteína p27 son raras en el cáncer humano, pero su expresión mal regulada suele ser frecuente. En el epitelio escamoso sano, casi todas las células escamosas, excepto las células basales y suprabasales, muestran una fuerte expresión de la p27. En células tumorales la expresión de la p27 fue básicamente nuclear, y los resultados se correlacionaron con la supervivencia y el período libre de enfermedad. Por tanto, se puede subclasificar a los pacientes con cáncer oral en aquellos que presentaban una respuesta desfavorable al tratamiento (los que fallecieron por el tumor, vivos con recurrencia, o tenían metástasis en el momento del seguimiento) y los que presentaban una repuesta favorable al tratamiento (pacientes vivos y sin evidencia de enfermedad en el momento del seguimiento, o bien pacientes fallecidos por otras causas). Una

baja expresión del p27 se asoció con una respuesta desfavorable al tratamiento (los resultados eran estadísticamente significativos). Así mismo una baja expresión de la p27 se asoció con menor supervivencia y período libre de enfermedad ^{52 53}.

Genes BRCA-1 Y BRCA-2

Son 2 genes supresores del cáncer. Tanto el BRCA-1 como el BRCA-2 se encuentran activados en la mayoría de los carcinomas de células escamosas, por lo que se cree, que existen nuevos genes supresores tumorales implicados ⁴⁸. Tal es el caso del gen supresor tumoral FHIT que ha aparecido recientemente alterado en algunas líneas celulares de carcinomas de cabeza y cuello ⁵⁴, aunque todavía no está muy claro este papel y se necesitan más estudios para corroborarlo. ⁵⁵

Invasión y metástasis

Aunque los tumores primarios son muy perjudiciales, en última instancia son responsables de sólo el 10% de las muertes por cáncer. El resto, aproximadamente el 90% fallecen por tumores cancerosos que se descubren en sitios muy alejados de sus tumores primarios. Los tumores cancerígenos son capaces de difundir por todo el cuerpo mediante dos mecanismos:

Invasión y Metástasis.

La invasión es la migración y la penetración directa de las células cancerosas en los tejidos vecinos.

La metástasis es la capacidad de las células cancerosas para penetrar en los vasos sanguíneos y linfáticos, circular a través del torrente sanguíneo y después invadir los tejidos normales en otras partes del cuerpo.

La capacidad de invasión y metástasis permite a las células cancerosas separarse de la masa del tumor primario y colonizar nuevos terrenos en el cuerpo, donde, al menos inicialmente, los nutrientes y el espacio no son limitantes. La invasión y la metástasis se producen en un microambiente del tumor-huésped, donde el estroma del tumor y las células intercambian señales que modifican la matriz local extracelular (MEC), estimulan la migración, y promueven la proliferación y la supervivencia. Al igual que la formación de la masa del tumor primario, la invasión y la metástasis exitosa depende de cinco

capacidades distintivas adquiridas: la autosuficiencia en las señales de crecimiento, la insensibilidad a las señales inhibitorias del crecimiento (anticrecimiento), la evasión de la muerte celular programada (apoptosis).

La invasión y la metástasis son procesos extremadamente complejos, y sus determinantes genéticos y bioquímicos aún no se conocen.

La colonización de tejidos distantes es un proceso complejo. Particularmente enigmática es la especificidad tisular de diferentes tipos de tumores observados en la diseminación metastásica. Un ejemplo es la predilección de cáncer de colon por extenderse al hígado, mientras que los carcinomas de mama, próstata y pulmón tienen una afinidad distinta.

Microambiente tumoral

El microambiente del tumor, o estroma, es un cómplice en el proceso carcinogénico. A pesar de que antes se consideraba que el estroma tenía una función estrictamente estructural está claro que el compartimiento del tejido estromal es reglamentario y proporciona un entorno dinámico, que influye directamente en el crecimiento del tumor y su capacidad para progresar y metastatizar.

Los vasos sanguíneos, nervios y células del sistema inmune son también parte integrante de la estroma. Todos estos componentes actúan de manera coordinada para regular la función celular y mantener la homeostasis del tejido en general. En muchos tumores humanos, el microambiente del estroma es fundamentalmente diferente del estroma del tejido normal correspondiente.

El microambiente del tumor, junto con las células malignas constituye la entidad tumoral que los médicos denominan Estroma del tumor que puede limitar el acceso terapéutico, alterar el metabolismo de fármacos y contribuir al desarrollo de resistencias a medicamentos. Debido a su papel en todas las etapas del desarrollo del tumor, los elementos del estroma representan atractivas dianas terapéuticas

FACTORES DE RIESGO

Podemos definir un factor de riesgo como aquel que tiene una relación directa con el desarrollo de la enfermedad; los factores de riesgo se identifican mediante estudios epidemiológicos. Puede ocurrir que algunos factores de riesgo ejerzan un efecto sinérgico o multiplicativo ⁵⁶.

En el caso del cáncer oral han se han descrito varios factores de riesgo. El consumo de tabaco y alcohol, la dieta malsana con déficit alimentarios son los principales factores de riesgo de este cáncer en todo el mundo. Las infecciones crónicas, candidiasis y algunos tipos de virus VPH también son factores importantes de riesgo destacados en los países de escaso y mediano desarrollo así como determinadas prácticas culturales.

Aunque desconocemos el origen del cáncer oral, sí sabemos de la existencia de una serie de factores de riesgo que podrían actuar como agentes carcinógenos en su producción.

Existen varias teorías al respecto:

- 1) Vircoch: "Teoría irritativa": Sustancias agresoras que producen irritación (fumar en pipa).
- 2) Cohneim: "Embrionaria": células del esbozo embrionario que no sufrieron diferenciación por lo que tienen potencial de diferenciación.
- 3) Mutación genética con dos aspectos diferentes:
 - a) Células sin carácter maligno que bruscamente por un mecanismo desconocido proliferan ilimitadamente.
 - b) Aparición de cambios en el núcleo y mitosis por transformación del ADN (mutación o alteración genética).

Esto coincide con la teoría del oncogén y protooncogen donde hay una alteración ordenada genéticamente por lo que actualmente se estudian los genes del cáncer.

EDAD

A través de su Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer, la OMS mantiene una clasificación de los agentes cancerígenos.

El envejecimiento es un factor fundamental en la aparición del cáncer. La incidencia de esta enfermedad presenta un gran aumento con la edad, muy probablemente porque se van acumulando factores de riesgo de determinados tipos de cáncer. La acumulación general de factores de riesgo se combina con la tendencia que tienen los mecanismos de reparación celular a perder eficacia con la edad.⁵⁷

La literatura científica coincide en establecer una edad media de diagnóstico para el cáncer de lengua/orofaringe próxima a los 60 años^{58, 59, 60, 61, 62, 63, 64, 65}.

La incidencia en el SEER desde 2004-2008, fue que la edad media de diagnóstico para el cáncer de lengua era de 61 años, distribuyéndose por edades de la siguiente manera: Correspondiendo 0,1% menores de 20 años, 1,1% entre 20 y 34 años ; 3,9% entre 35 y 44 años ; 15,4% entre 45 y 54 años; 24,8 % entre 55 y 64 años ; 23,8 entre 65 y 74 años ; 20,3 entre 75 y 84 y 10,7% mayores de 85 años de edad.

SEXO

El cáncer oral es más frecuente en los hombres que en las mujeres, pero la relación hombre:mujer que en 1950 excedía de 6:1, es actualmente alrededor de 2:1. Una posible explicación es el aumento del consumo de tabaco y alcohol entre las mujeres. Además dado que este cáncer está relacionado con la edad, habría que tener en cuenta que entre la población general mayor de 65 años, las mujeres exceden a los hombres en casi el 50%^{66, 67}.

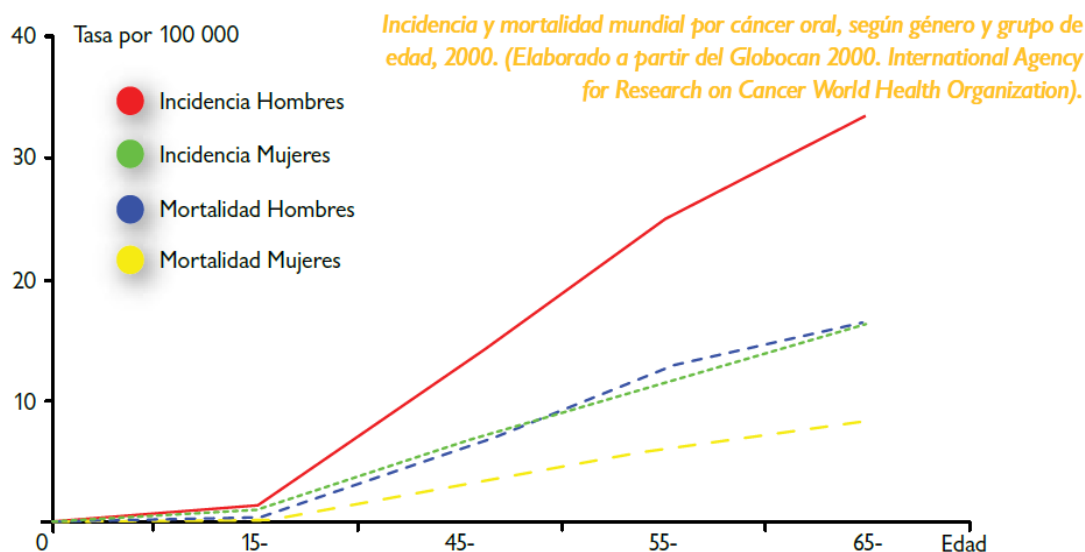


Gráfico 3. Incidencia y Mortalidad mundial por cáncer oral, según género, edad Globocan 2000 IARC

TABACO

El consumo de tabaco es el factor de riesgo más importante, y es la causa del 22% de las muertes mundiales por cáncer en general, y del 71% de las muertes mundiales por cáncer de pulmón.

El tabaco es el principal factor de riesgo asociado al desarrollo de lesiones premalignas y del cáncer oral, en especial del Carcinoma Oral de Células Escamosas (COCE) 8 de cada 10 pacientes con cáncer oral son fumadores de tabaco en sus diversas formas: cigarrillos, puros, tabaco de mascar, tabaco en pipa, etc.

En el humo inspirado del tabaco, existen más de 30 sustancias carcinogénicas conocidas. Las más importantes son los hidrocarburos aromáticos policíclicos y las nitrosaminas que están asociadas fuertemente a cáncer de lengua y en particular, a cáncer de la cavidad oral y laringe-faringe siendo la relación directamente proporcional a la cantidad consumida.⁶⁸ El riesgo relativo es de 1.52 en fumadores de una cajetilla/ día aumentando a 2.43 con 2 cajetillas/día. Igualmente la aparición de segundos tumores primarios en pacientes que dejaron de fumar después de la curación de su primer cáncer es

de 18% y de 30% si continuaron fumando.^{69 70} Por tanto, como ya hemos dicho el aumento de la frecuencia de cáncer con la edad, podría deberse a la acumulación, a lo largo de los años, de exposiciones a una diversidad de factores de riesgo.

El dejar de fumar juega un papel de gran importancia en la génesis de neoplasias de la cavidad oral. Se ha demostrado que la interrupción del tabaquismo disminuye el riesgo de aparición de lesiones premalignas y malignas. Tanto es así que a los 15 años de haber cesado el hábito de fumar el riesgo de padecer displasia de las mucosas es similar a los que nunca han fumado. El riesgo de cáncer de cavidad oral disminuye un 30% cuando transcurren entre 1 y 9 años de haber dejado de fumar y un 50% a partir de 9 años.⁷¹

Se han analizado también los factores de riesgo del cáncer de lengua. En un estudio de casos-controles llevado a cabo en Beijing, China, observaron que el riesgo de padecer esta enfermedad está elevado de forma significativa entre ex-fumadores, con una OR de 2,24 (IC 95%=1,09-4,62), y entre fumadores (OR: 2,73; IC=1,26-5,91). Se concluyó que el riesgo aumenta de forma proporcional al consumo de tabaco, reflejado en nº cigarrillos/día y nº paquetes/año, coincidiendo con los estudios anteriores en que, el hecho de dejar de fumar se asoció a una reducción en el riesgo de desarrollar cáncer de lengua.⁷² De tal manera que estimular a los pacientes para abstenerse de fumar es primordial tanto en la prevención de neoplasias iniciales, como en los pacientes en seguimiento que ya han padecido un cáncer, con objeto de disminuir la tasa de recurrencias o aparición de segundos primarios.⁷³

Pese a lo anterior, el fumar cigarrillos no debe considerarse el único agente etiológico en el desarrollo del cáncer de cavidad oral. Este hecho es evidente cuando observamos que cerca de 50 millones de habitantes de Estados Unidos consumen cigarrillos (el número global de personas con hábito tabáquico aumenta cuando se incluyen varias formas de consumo de tabaco), de los cuales sólo 30.000 desarrollarán cáncer de cavidad oral. Por lo tanto otros factores deben ser considerados como etiológicos. Por ejemplo la susceptibilidad genética, que puede ser el más significativo^{74,42,75,43}

En los países occidentales, fumar cigarrillos, puros o pipa es el hábito más extendido, pero en el Sudeste Asiático, especialmente en la India, fumar

bidi (un tipo de tabaco barato) está ampliamente extendido. En algunas regiones, fabrican sus cigarros y los fuman a menudo colocando el extremo encendido del cigarro en el interior de la boca. Esta modalidad de fumar cigarrillos la encontramos en las Islas del Caribe, Colombia, Panamá, Venezuela, Cerdeña, Filipinas y la India. La relación existente entre fumar invertido y el cáncer de paladar está bien establecido en la India ⁷⁴

Respecto a los diferentes hábitos de fumar tabaco, la OMS establece que fumar cigarros o puros incrementa el riesgo de sufrir cáncer oral en 6 veces, mientras que el fumar bidi lo hace en 36 veces. Está establecido que aproximadamente el 8% de todos los casos de cáncer oral pueden ser atribuidos únicamente al tabaco ⁷⁴

Respecto a los fumadores de marihuana, hay que precisar, que el humo de la marihuana tiene 4 veces más alquitrán y 50% más de concentración de benzopirenos e hidrocarburos aromáticos que el humo del tabaco, sin embargo, es difícil demostrar que el cannabis es un factor de riesgo independiente, ya que la gran mayoría de los consumidores de marihuana son fumadores y consumidores de alcohol. En un estudio que incluyó 173 pacientes con carcinoma de células escamosas y 176 controles sanos, cuando se ajustó el riesgo por tabaquismo y alcoholismo se encontró que el riesgo para padecer cáncer era 2.6 asociado al consumo de marihuana en forma proporcional a la cantidad. ⁷⁶

ALCOHOL

El consumo de alcohol se asocia a un incremento en el riesgo de padecer cáncer de orofaringe, es el segundo agente en importancia después del tabaco. El riesgo de cáncer de orofaringe en bebedores es 6 veces mayor que en no bebedores y el riesgo de muerte por cáncer de orofaringe es 4 veces mayor en los alcohólicos, ^{73 69}.

El consumo de alcohol se relaciona estrechamente con los carcinomas epidermoides originados en cavidad oral.

Se han involucrado diversos mecanismos en la carcinogénesis Alcohólica.

1. Alteración de hábitos higiénico-dietéticos, condicionando deficiencias nutricionales e hipovitaminosis.

2. Factores metabólicos.
3. Deficiencia inmune al disminuir la población de células T así como la actividad mitótica y la actividad de macrófagos.
4. Efecto irritante local debido al etanol que disminuye la acción protectora de la saliva.
4. Efecto potencializador y solvente de carcinógenos del tabaco favoreciendo su penetración en la mucosa.
5. Desregulación del sistema enzimático del citocromo p450, enzima que favorece el cambio de procarcinógeno a carcinógeno.
6. Disminución de la actividad de enzimas reparadoras del ADN e incremento del daño cromosómico.
7. En pacientes con fenotipo de deficiencia de la enzima aldehído deshidrogenasa tipo 2, (ALDH-2), el consumo de alcohol incrementa los niveles séricos de acetaldehído (principal irritante y carcinógeno de la mucosa de cavidad oral) y la tasa de cáncer de esófago cervical es 77% vs 31% de la población sin esta deficiencia.

Probablemente el efecto más importante es como irritante local; el consumo de alcohol se asocia a cáncer en los subsitios en donde éste está en contacto durante la ingestión y deglución (piso de boca, región glosoamigdalina, valléculas, hipofaringe región supraglótica y esófago), sin embargo, la prevalencia de cáncer de nasofaringe, senos paranasales y región glótica no es mayor en bebedores.

La dosis tiene una relación directamente proporcional con la posibilidad de tener un cáncer de cavidad oral; después de ajustar la variable tabaquismo, el riesgo relativo de cáncer de orofaringe se incrementa de 1.0 en los consumidores de < 25 g/día de alcohol a 125 en los que consumen > 100 g/día.

77

Así, en un estudio de casos-controles realizado en 2004, se encontraron tendencias significativas en el riesgo de desarrollar cáncer orofaríngeo a medida que aumentaba el consumo total de alcohol, con una OR de 2,1 (IC 95%=1,5-2,9) para bebedores de 3-4 bebidas/día, en comparación con abstemios o

bebedores de menos de 2 bebidas/día; OR: 5 (IC=3,5-7,1) para 5-7 bebidas/día; OR: 12,2 (IC=8,4-17,6) para 8-11 y OR: 21,1 (IC=14-31,8) para 12 ó más bebidas/día. Se encontraron riesgos elevados de forma similar para los bebedores de vino. La OR para bebedores de cerveza fue de 2,3 (IC=1,4-3,7) para 3 ó más cervezas/día. El valor correspondiente para los bebedores de licores fue OR: 1,9 (IC=1,1-3,3).⁷⁸

Tipos de alcohol.

Los carcinógenos y su cantidad varían de acuerdo al tipo de bebida alcohólica. La cerveza contiene nitrosodimetilamina y el vino y destilados diferentes tipos de taninos. Cuando se compara el tipo de alcohol con el tipo y cantidad de carcinógenos se observa que los “licores oscuros” como whisky, ron añejo y coñac contienen una mayor proporción de los carcinógenos éster y acetaldehído que los licores claros (vodka, ginebra, ron claro), la proporción de cáncer orofaríngeo y de laringe supraglótica es mayor en los consumidores de alcoholes oscuros; los consumidores de vino y cerveza tienen mayor proporción de cáncer de la cavidad oral.⁷⁹

Asociación alcohol-tabaco.

El sinergismo de la asociación alcohol-tabaco en la génesis del carcinoma epidermoide de cavidad oral ha quedado demostrado,^{80,81} esta asociación incrementa el riesgo en un 50% comparado con la población no expuesta a la intoxicación; el riesgo de un no bebedor que fuma 40 cigarrillos al día se multiplica por 2.5, al igual que en un bebedor excesivo que no fuma; sin embargo en un fumador bebedor el riesgo relativo seincrementa a 16.⁶⁹

El etanol puro, por sí mismo, no es una sustancia carcinogénica, sin embargo, se asocia a sustancias carcinógenas que actúan como desencadenantes de la acción tóxica del alcohol. Así, el alcohol ejercería un efecto cáustico aumentando la permeabilidad de la mucosa oral y permitiendo el paso de otros carcinógenos como el tabaco. Entre las lesiones ocasionadas por el alcohol se encuentran:

- Desprendimiento del epitelio.
- Ulceraciones en la mucosa.
- Gingivitis.
- Petequias.
- Lesiones blancas⁸².

DIETA

Relacionar la dieta y el cáncer es una labor difícil. Por una parte, está la capacidad limitada de los individuos para recordar con precisión las dietas y los cambios en las mismas durante la vida. Por otra parte, existen dificultades analíticas para evaluar las asociaciones entre un determinado alimento o nutriente con la enfermedad teniendo en cuenta el resto de los alimentos, interacciones (positivas y negativas) entre alimentos y nutrientes ⁸³.

La dieta ha sido incluida entre los factores de riesgo de cáncer de cavidad oral. La condición nutricional más importante asociada al cáncer oral en los países occidentales es la disfagia ferropénica. Otro subtipo de ferropenia sin disfagia se ha encontrado entre los pacientes con cáncer oral sin hábito tabáquico ni enólico. Incluso en estadíos intermedios de déficit de hierro se encuentra una atrofia de la mucosa, que asociada a otros factores de riesgo puede incrementar la actividad mitótica y disminuir la capacidad de reparación del epitelio ^{84, 81}.

Pacientes con déficit de vitamina A han sido considerados de alto riesgo de transformación maligna de la mucosa de cavidad oral ^{84 85}. El papel fisiológico de la vitamina A es controlar la diferenciación celular. El déficit de esta vitamina puede desencadenar alteraciones celulares similares a aquellas inducidas por carcinógenos químicos. De todos modos no hay una evidencia firme de que el déficit de vitamina A actúe en la patogénesis del cáncer oral ⁸⁴. Además de la vitamina A, la C y algunos elementos como el Zinc, han sido estudiados en la patogénesis del cáncer oral tanto en hombres como en animales ⁸⁴.

INFECCIONES

Virus del papiloma humano (VPH).

Shope fue en 1933 el primer autor en publicar la asociación de queratosis cornificada en conejos y la infección por el virus del papiloma humano (VPH), desde entonces se han hecho importantes avances en el estudio de la patogénesis de muchas enfermedades benignas y malignas relacionadas con el VPH en humanos. La integración del genoma del VPH juega un papel central en el desarrollo de cerca del 90% de los carcinomas de cérvix.

Los VPH son virus de ADN que infectan el epitelio estratificado (células basales) de la piel o de la membrana mucosa. Hay más de 100 serotipos de VPH, que se clasifican de acuerdo con el tipo de células que infectan y con su capacidad para inducir cambios celulares.^{86,87} Los tipos más comunes, como el VPH-1, infectan el epitelio cutáneo y causan la verruga común.⁸⁸ Los VPH que infectan el epitelio mucoso se clasifican como de bajo o alto riesgo. Los tipos de bajo riesgo del VPH causan hiperplasias orales benignas que normalmente son indoloras y no ulcerosas.⁸⁷ En la cavidad oral, las verrugas comunes (causadas por el VPH-2, el VPH-4 y otros tipos de VPH) suelen localizarse en los labios, el paladar duro y los tejidos gingivales. El condiloma *acumina - ta*, las verrugas genitales, (causado por el VPH-6 y el VPH-11), también puede afectar a la mucosa oral y, con mayor frecuencia, a la mucosa queratinizada. Los subtipos de alto riesgo VPH-16 y VPH-18 se asocian con aproximadamente un 70% de los cánceres de cuello de útero; el VPH-16 por sí solo se asocia con aproximadamente el 85-95% de los cánceres orofaríngeos VPH-positivos.^{89 90 91}
⁹² De todos los tumores asociados al VPH que se detectan cada año en los Estados Unidos, la zona orofaríngea es la localización más frecuente después del cuello del útero.^{93 94}

El VPH parece infectar preferentemente el tejido linfoepitelial del anillo de Waldeyer, especialmente las amígdalas linguales y palatinas.⁹⁵ En estas regiones hay formadas invaginaciones profundas, las criptas amigdalinas, en las que las células basales inmaduras pueden estar más expuestas al VPH.⁹⁶ Una vez que entra en la célula, el virus se integra en el genoma celular para replicarse. La transformación maligna se produce por la expresión de dos oncogenes virales, el E6 y el E7.⁹⁷ Estos oncogenes codifican oncoproteínas que se unen a las proteínas que regulan la división celular y las inactivan.

De acuerdo con esto, estas oncoproteínas virales son capaces de transformar primariamente queratinocitos humanos tanto del área genital como en la cavidad oral y alterar las vías de regulación del ciclo celular en la progresión genética a carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello. El gen p53 se encuentra mutado en alrededor del 45% de carcinomas escamosos de la cavidad oral, y aunque las mutaciones del pRb son raras, la sobreexpresión de reguladores de la función del pRb, tal como el TP16 y la ciclina D, se encuentran a menudo alteradas en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello⁹¹

Kantola y cols., mostraron que ninguno de los 105 tumores de su estudio la parte móvil de la lengua, incluyendo tumores en distintos estadios, fueron positivos para VPH.²¹⁹ Liang y cols.⁹⁸ presentaron un estudio en el que la frecuencia de VPH en carcinomas de la parte oral de la lengua fue de 1,96%, y son similares a los de, Kademani D, obtenidos por Dahlgren y cols.⁹⁹ (2,3% VPH-positivos en 85 cánceres de la parte móvil de la lengua, en comparación con un 40% de VPH-positivos en 25 cánceres de la base de la lengua). Los datos del estudio de Liang y cols. sugieren que la incidencia del VPH en el cáncer de la parte oral de la lengua es baja y es poco probable que este virus juegue un papel importante en la etiología, patogenia y resultados clínicos en el cáncer de la parte oral de la lengua⁹⁸, mientras que los datos del estudio de Dahlgren y cols. sugieren que la presencia de VPH es un factor pronóstico favorable en los cánceres de base de lengua⁹⁹.

Comportamientos Sexuales vías de transmisión del VPH:

El VPH que infecta la mucosa, se contagia mediante contacto directo; principalmente durante el sexo vaginal, anal y oral, así como la por transmisión digital (por almacenaje del virus en la zona periungueal) y a través de superficies epiteliales maceradas¹⁰⁰.

Si bien no se han realizado estudios epidemiológicos que evalúen la transmisión oral directa del VPH, los datos disponibles relacionan la infección oral con el sexo oral y el contacto bucal directo.^{101 102 103 104 105} Asimismo, los autores de dos casos clínicos publicados han identificado el desarrollo concomitante de tumores amigdalinos VPH-positivos

La transmisión vertical de la madre al lactante^{106 107}, y la autoinoculación son métodos menos frecuentes de propagación.¹⁰⁸ Si bien no se han realizado estudios epidemiológicos que evalúen la transmisión oral directa del VPH, los datos disponibles relacionan la infección oral con el sexo oral y el contacto bucal directo.^{108 109 110 111}

Factores de riesgo del VPH.

El riesgo de desarrollar cáncer orofaríngeo VPH-positivo aumenta cuanto mayor sea el número de parejas sexuales presentes y pasadas (sexo oral y vaginal) y cuanto menor es la edad de inicio de las relaciones

sexuales; también es mayor en las relaciones homosexuales.

Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, realizaron un estudio epidemiológico caso-control a nivel Internacional (INHANCE),¹¹² con participantes de Argentina, Australia, Brasil, Canadá, Cuba, India, Italia, España, Polonia, Puerto Rico, Rusia, y los EE.UU. El estudio incluyó a 5.642 casos de cáncer de cabeza y cuello. Se calcularon los ratios (OR) de las asociaciones entre el cáncer y conductas sexuales específicas, incluida la práctica de sexo oral, el número de parejas sexuales y parejas de sexo oral, la edad de iniciación sexual, una historia de contactos con parejas del mismo sexo, y una historia de oral-contactos anal.

El resultado fue que el cáncer de orofaringe estaba asociado con tener un historial de seis o más parejas sexuales (OR = 1.25, 95% intervalo de confianza (IC) 1,1 a 1,54) y cuatro o más parejas con prácticas de sexo oral (OR = 2,25, IC del 95% : 1,42, 3,58). El cáncer de la amígdalas se asoció con cuatro o más parejas sexuales en su vida con las que habían practicado sexo oral (OR = 3,36, IC 95% 1,32, 8,53) y, entre los hombres con practicas de sexo oral (OR = 1,59, IC 95% 1,09 a 2,33) y con una edad más temprana de iniciación sexual (OR = 2,36, IC 95% 1,37, 5,05). **El cáncer de la base de lengua** se asoció con haber tenido sexo oral entre las mujeres (OR = 4,32, IC 95% 1,06, 17,6) si se relacionan con las que tienen dos parejas sexuales en comparación con solo una (OR = 2,02, IC 95% 1,19, 3,46)y, entre los hombres, con una historia de relación sexual con personas del mismo sexo (OR = 8,89, IC 95% 2,14, 36,8).

Podemos concluir que el comportamiento sexual está asociado con el riesgo de cáncer en cabeza-cuello en las distintas localizaciones y asociado con la infección por VPH.

Supervivencia y pronóstico:

Los tumores orofaríngeos VPH-positivos suelen detectarse en estadios más avanzados (afectación de ganglios linfáticos regionales y metástasis distal) que los tumores VPH-negativos.¹¹³ A pesar de ello, en el cáncer orofaríngeo VPH-positivo, la supervivencia es mayor, los pacientes responden mejor a la radioterapia y a la quimioterapia y la progresión y recurrencia tumoral es menos probable.^{113 114 115 116 117} Es posible que estas diferencias se deban a una variedad de factores, como que los tumores VPH-positivos sean más sensibles a la radioterapia y a la

quimioterapia que los VPH-negativos,^{113,116,118} o que, después de la radioterapia, se potencie la respuesta inmunológica.¹¹⁹ También pueden ser consecuencia de que estos pacientes son más jóvenes, tienen menos patologías comórbidas y es más probable que no se hayan iniciado en el consumo de tabaco y alcohol.¹²⁰

Virus herpes (HVS-1).

Este virus ha sido asociado al cáncer de la cavidad oral. Aproximadamente en el 42% de los pacientes con cáncer de cavidad oral se puede aislar la proteína del VHS-1 frente al 0% del grupo testigo. El VHH- 8 es un co-factor exógeno oportunista y saprofita que aprovecha la presencia del VIH para inducir tumorigénesis, su transmisión es por vía sexual y se ha identificado en el 30 a 60% de la población homosexual seropositiva al VIH y está asociado a la génesis del sarcoma de Kaposi, neoplasia que suele identificarse en la mucosa de la cavidad oral de este grupo de pacientes.¹²¹

Infecciones Bacterianas y Micóticas

La relación con las infecciones bacterianas se ha visto constatada con la sífilis y la glositis sífilítica pero son más bien debidos a los fármacos empleados en el tratamiento de estas entidades como las sales de arsénico u otros metales pesados¹²².

Antiguamente cuando se observaba con cierta frecuencia sífilis terciaria y glositis sífilítica, era posible encontrar asociada a esta última carcinoma espinocelular en el dorso de la lengua. Otros agentes que se han asociado son algunos virus, especialmente del grupo Papiloma, la *Cándida albicans*, pero aún no existen suficientes pruebas para poder afirmar que el carcinoma espinocelular se origina por alguna de estas infecciones, aunque sí pueden actuar como cofactores.

En relación con las infecciones micóticas, no está claro si las *Cándidas* son elementos sobreinfectantes de la lesión o agentes específicos productores de la misma¹²². La prevalencia de infección por *C. albicans* es mayor en todas las enfermedades epiteliales intrabucales, pero más frecuente en afecciones malignas de la boca que en lesiones no malignas.⁸¹

LESIONES PRECANCEROSAS

Una lesión precancerosa se define como un tejido morfológicamente alterado que presenta una mayor predisposición a desarrollar cáncer que en el tejido normal. Por lo que el término condición precancerosa se define como un estado asociado a un incremento significativo del riesgo de cáncer.

Las lesiones que clásicamente se han considerado precancerosas son la eritroplasia y la leucoplasia.

La clasificación elaborada en 1972 por la OMS ^{123, 124} basada en criterios clínicos distingue entre:

Lesión precancerosa: tejido morfológicamente alterado en el que es más probable que se desarrolle un cáncer que en los tejidos adyacentes aparentemente normales. Incluye leucoplasia, eritroplasia y eritroleucoplasia.

Condición precancerosa: estado generalizado asociado a un riesgo significativamente elevado de desarrollar cáncer. Incluye sífilis, fibrosis oral submucosa, queilitis actínica, disfagia sideropénica y liquen plano.

Hay que destacar que esta clasificación fue descrita en 1972. Warnakulasuriya y cols. en 2007, proponen unificar los conceptos de lesión precancerosa y condición precancerosa en uno solo: “desórdenes potencialmente malignos”, para reflejar la amplia distribución anatómica de todas las presentaciones clínicas que tienen un riesgo de cáncer.¹²⁵

Los términos “precáncer”, “lesiones precursoras”, “pre maligno”, “neoplasia intraepitelial” y “potencialmente maligno” han sido utilizados en la literatura internacional para describir de forma amplia presentaciones clínicas que pueden tener el potencial de convertirse en cáncer.¹²⁸ Todos ellos incluyen el concepto de un desarrollo de cáncer en múltiples pasos, pero es improbable que haya uniformidad en la forma en que se comporten determinados tejidos o pacientes.

En la actualidad, se sabe que la transición de mucosa normal a CCE invasivo es un proceso complejo y escalonado, con una etiología multifactorial. Durante las últimas décadas, ha aumentado el interés sobre las alteraciones de la mucosa que preceden al CCE invasivo. Éste se desarrolla en varios tipos de lesiones, algunas de las cuales podrían representar diferentes pasos en la vía

hacia la malignidad, o también se puede desarrollar sobre mucosa que clínicamente aparenta ser normal.

Eritroplasia

Las lesiones eritroplásicas son, como su nombre lo indica, rojas, pequeñas, con o sin acompañamiento de lesiones leucoplásicas, ligeramente elevadas y de apariencia granular. Cuando las lesiones eritroplásicas están ulceradas tienen un alto riesgo de ser un carcinoma in situ. Los cambios eritroplásicos de la mucosa están relacionados con el cáncer temprano y se ha demostrado que son la presentación más común de éste.

La eritroplasia tiene una relación mucho más íntima con la displasia y el carcinoma que la leucoplasia. Shafer y Waldron demostraron que el 91% de las lesiones eritroplásicas en la histología presentaban un carcinoma invasivo, carcinoma in situ o displasia epitelial grave comprobada. La incidencia de cambio maligno es 17 veces mayor que en la leucoplasia. Dada la estrecha relación entre eritroplasia y enfermedad premaligna o maligna, todas las áreas de eritroplasia deben sufrir resección-biopsia y cuidadoso control¹²⁶.

Leucoplasia

La leucoplasia ha sido definida como una lesión blanca de la mucosa. Histológicamente es una lesión que tiene células displásicas, con potencial de malignización¹²⁷. No se conoce la causa determinante que las produce. Dentro de las teorías están la irritación física, la avitaminosis y las infecciones micóticas. Lo que sí se ha comprobado es la mayor incidencia en los grandes fumadores y los masticadores de betel. Paradójicamente, se ha demostrado un mayor riesgo de malignización en las leucoplasias de los no fumadores.

Como expusimos anteriormente la leucoplasia y la eritroplasia han sido consideradas las lesiones precancerosas por excelencia.¹²⁸

En la actualidad, se sabe que la mucosa de apariencia clínicamente “normal” en un paciente que presenta una lesión precancerosa, puede tener displasia.

Displasia epitelial

La displasia es una alteración de las células adultas que se caracteriza por presentar cambios proliferativos irregulares y atípicos como respuesta a una inflamación o irritación crónica. La displasia epitelial se presenta como la pérdida de la orientación normal de las células epiteliales, acompañada de alteración en su tamaño y formas así como en el volumen y forma del núcleo y caracteres tintoriales ¹²⁹.

En la mucosa de las vías respiratorias altas se producen estos cambios como consecuencia del humo del tabaco, y se ha considerado que esta clase de displasia participa de forma importante en la etiología del cáncer¹²⁴. Incluso se considera que la displasia epitelial casi invariablemente precede a la aparición del cáncer, sin embargo no todas las displasias progresan obligatoriamente a cáncer. Los cambios son reversibles y al eliminar las causas desencadenantes, el epitelio puede recuperar el aspecto normal ¹²⁴.

Se han realizado estudios de inmunohistoquímica para determinar la expresión del p53 en las displasias, para predecir la posible transformación maligna de las mismas. Cruz y colaboradores ^{130, 58} determinaron que la inmunoexpresión del p53 en la capa suprabasal de las lesiones displásicas presentaba un alto valor predictivo positivo para transformación maligna de las lesiones precancerosas, y que puede ser utilizado como un marcador específico de lesiones que presentan un elevado riesgo de transformación maligna¹²⁵.

CLASIFICACION HISTOPATOLOGICA

Desde el punto de vista histológico, casi todos los cánceres de la base de la lengua y orofaringe son carcinomas de células escamosas o epidermoide.

El 97 % de los canceres de lengua, está representado por carcinomas espinocelulares, correspondiendo el 3% restante a adenocarcinomas y excepcionalmente a rabdomiosarcomas, linfangiomas, etc.

En función del tejido del que derivan encontramos:

a) Tumores malignos derivados del epitelio:

- Carcinoma oral de células escamosas o epidermoide (90%).
- Carcinoma verrucoso.

- Carcinoma de células fusiformes.
- Melanoma.
- Adenocarcinoma, carcinoma mucoepidermoide.
- Carcinoma basocelular.

b) Tumores malignos derivados del tejido conectivo.

En función de las células conectivas de las que derivan se dividen en:

- Fibrosarcoma: derivado de fibroblastos.
- Fibrohistocitoma maligno: derivado de los fibroblastos e histiocitos malignos.
- Liposarcoma: derivado de los adipocitos.
- Angiosarcoma: derivado de las células endoteliales de los vasos sanguíneos y linfáticos.
- Neurosarcoma: derivado de la cubierta de los nervios periféricos.
- Rabdomiosarcomas: derivado de células del músculo estriado.
- Leiomiosarcomas: derivado de células del músculo liso, son poco frecuentes en la cavidad oral.

c) Metástasis en las partes blandas de la cavidad oral:

Son poco frecuentes en la mucosa oral, ya que de todas las neoplasias del organismo sólo un 1% metastatizan en mucosa oral, el 90% en huesos maxilares y el 10% en partes blandas. Los tumores primarios suelen localizarse en pulmón, riñón e hígado.

d) Neoplasias del sistema inmune con afectación oral:

- Linfoma No Hodgkin: es una neoplasia de los linfocitos y sus precursores.
- Plasmocitoma-mieloma múltiple: comprende una neoplasia maligna hematológica con proliferación de células plasmáticas y con afectación múltiple de la médula ósea ¹³¹.

ESTADIFICACION DEL CANCER DE LENGUA

La estadificación de los cánceres se establece según el tamaño de la lesión primaria, la magnitud de la extensión a los ganglios linfáticos regionales y la existencia o no de metástasis a distancia. Existen dos sistemas de

estadificación general de las neoplasias: el sistema TNM (Tumour, Nodes and Metastasis) y el LRD (Local, Regional y Diseminado)^{132, 133}.

SISTEMA TNM

El sistema TNM fue codificado por la Unión Internacional Contra el Cáncer (UICC) y la American Joint Committee on Cancer (AJCC) {, 13} y está basado en la extensión del tumor primario (T), la extensión de la diseminación a los ganglios linfáticos (N) y la presencia de metástasis a distancia (M).

En el caso de la parte oral de la lengua, excluyendo la base y amígdala lingual, que formarían parte de la faringe, la estadificación empleada es la siguiente:

Tumor primario (T)

- TX Datos insuficientes para evaluar el tumor primario
- T0 No evidencia de tumor primario
- Tis Carcinoma in situ
- T1 Tumor de 2 cm o menos en su diámetro mayor
- T2 Tumor de 2 a 4 cm de diámetro mayor
- T3 Tumor mayor de 4 cm de diámetro mayor
- T4a Enfermedad local moderadamente avanzada. El tumor invade estructuras adyacentes como el hueso cortical – mandíbula o maxilar
-, musculatura profunda lingual – extrínseca: geniogloso, palatogloso, estilogloso-, seno maxilar, piel de la cara
- T4b Enfermedad local muy avanzada. El tumor invade espacio masticador, apófisis pterigoides o base de cráneo y/o rodea la arteria carótida interna.

-

Adenopatías regionales (N)

- NX Los ganglios linfáticos regionales no pueden evaluarse
- N0 No hay evidencia de metástasis ganglionares regionales
- N1 Metástasis en un ganglio ipsilateral de 3 cm o menos de diámetro mayor
- N2a Metástasis en un ganglio ipsilateral entre 3 y 6 cm de diámetro mayor
- N2b Metástasis ganglionar múltiple ipsilateral ninguna mayor de 6 cm
- N2c Metástasis ganglionar bilateral o contralateral ninguna mayor de 6 cm
- N3 Metástasis ganglionar de más de 6 cm de diámetro mayor

Metástasis a distancia (M)

- M0 No evidencia de metástasis a distancia
- M1 Evidencia de metástasis a distancia

*La categoría Mx fue eliminada de la clasificación TNM.

Después de establecer las categorías TNM y pTNM (TNM patológico, después del tratamiento quirúrgico), éstas se agrupan en estadios (0, I, II, III, IV). Una vez establecido el TNM, pTNM y el estadio (en caso de discrepancia entre el TNM y pTNM se tiene en cuenta este último), éstos no deben modificarse en los sucesivos informes médicos, aunque con el tiempo la enfermedad neoplásica incremente su extensión clínica o aparezcan metástasis anteriormente no detectadas.^{.133}

Tabla 5. Categorías TNM agrupadas por estadios.

Estadio 0	Tis	N0	M0
Estadio I	T1	N0	M0
Estadio II	T2	N0	M0
Estadio III	T3	N0	M0
	T1-T3	N1	M0
Estadio IVA	T4a	N0	M0
	T4a	N1	M0
	T1-T4a	N2	M0
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0
	T4b	Cualquier N	M0
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1

El sistema LRD de clasificación del estadio tumoral es más conciso y más fácil de aplicar en los Registros de Tumores.

Por ello, la mayor parte de los Registros Hospitalarios de Tumores los suelen recoger independiente y complementariamente al TNM El “*Surveillance, Epidemiology and End Results Program*” (SEER) del Instituto Nacional de Cáncer, emplea el sistema LRD y agrupan los casos de cáncer en cinco categorías principales ¹³⁴ :

- **In situ:** tumor maligno no invasivo. La basal está intacta.
- **Localizado:** tumor que se limita al órgano de origen, sin evidencia de diseminación.
- **Regional:** tumor que se ha extendido más allá del órgano de origen, a ganglios linfáticos o a órganos y tejidos regionales.

- **Diseminado:** tumor que se ha diseminado desde el órgano de origen a órganos o a ganglios linfáticos distantes.
- **Desconocido.**

FACTORES PRONÓSTICO

El pronóstico del cáncer oral depende de varios factores como son la zona de localización (la más grave es la base de la lengua), características del huésped pero también de la precocidad del diagnóstico y de la existencia ó no de ganglios cervicales y del tratamiento aplicado.

Como decíamos anteriormente la localización es un factor pronóstico. La lengua es la localización más frecuente del cáncer oral entre la población occidental y representa más del 25% (de los cuales el 53% ocurren en los dos tercios anteriores, y el 47% en la base de la lengua), seguido por la orofaringe con el 23% ¹³⁵.

Entre las características específicas del tumor, se han estimado tanto factores clínicos como histológicos como también posibles factores pronóstico.

A pesar de que el manejo del COCE depende notablemente del sistema de estadificación TNM, que se basa en la evaluación clínica, el estadio no siempre es suficiente para determinar el pronóstico. Aunque la mayoría de autores aceptan que el estadio de la enfermedad tiene una influencia crucial en el curso de la enfermedad, concretamente el tamaño tumoral que se ha asociado con un riesgo incrementado de recidiva local y supervivencia pobre ¹³⁶, algunos tumores pequeños T1 se comportan de una forma agresiva y presentan de forma poco predecible un pronóstico pobre. ²¹⁹

Desde el punto de vista clínico, los cánceres de la base de la lengua son insidiosos. Estos cánceres pueden crecer según un patrón infiltrante o exofítico. A causa de que la base de la lengua carece de fibras de dolor, estos tumores suelen ser asintomáticos hasta que ya han evolucionado de manera significativa.

¹³⁷,¹³⁸

El **75%** aproximadamente de pacientes con **cáncer de base de lengua** tienen ganglios cervicales positivos a su ingreso; el **30%** de casos serán bilaterales. En un **22%** habrá afectación histológica ganglionar en casos

clínicamente negativos. Raras veces se diagnostican lesiones asintomáticas, sobre todo en base de lengua que se visualiza solo mediante examen con espejo indirecto y el síntoma más precoz es una leve odinofagia.^{137, 139} Los ganglios linfáticos cervicales que suelen verse complicados son los de los niveles II y III.

El estado de los ganglios linfáticos cervicales es el factor pronóstico más importante para el COCE, ya que el desarrollo de metástasis cervicales reduce la supervivencia a 5 años en un 50%.¹⁴⁰

Las metástasis son siembras tumorales separadas del tumor primario y que también pueden dar lugar a nuevas metástasis. Indican indiscutiblemente la malignidad de un tumor. Su carácter invasor permite que se introduzcan en vasos sanguíneos, linfáticos y cavidades corporales, lo cual brinda ocasión para propagarse. La vía más frecuente de propagación de los carcinomas es la linfática.

La mayor parte de las pruebas sugieren que las células cancerosas invasivas, cuando llegan a un canal linfático, emigran activamente a través de las uniones endoteliales mediante un proceso semejante a una diapédesis inversa, para llegar a la luz y después embolizar a los ganglios regionales.

La metástasis a los ganglios linfáticos es común debido al abundante drenaje linfático de la base de la lengua. El **35%** de los pacientes con cáncer de lengua presentan ganglios clínicamente positivos a su ingreso. De ellos el **55%** son bilaterales. La incidencia de afectación oculta es de un **30%** aproximadamente. La incidencia de ganglios positivos aumenta con el estadio T.

Cuando el cáncer tiene más de 4 cm. (T3) o está situado en el tercio posterior, los porcentajes de ganglios metastásicos alcanzan hasta un 90 %.

Los CARCINOMAS DE BASE DE LENGUA tienen muy mal pronóstico, con una supervivencia a los 5 años, menor del 50%. sea cual sea el tamaño tumoral.

Las metástasis contralaterales, se observan más en los que se desarrollan en la base de la lengua y las bilaterales en los de la punta.

Cuando la metástasis se generaliza, pueden estar afectados, cualquiera de los territorios ganglionares o viscerales. El sitio de mayor frecuencia de

metástasis viscerales es el pulmón,¹⁴¹ le siguen el hígado, el mediastino, la pleura y el pericardio.

El desarrollo de segundos tumores primarios tiene un impacto negativo en el pronóstico de los COCE de cabeza y cuello.¹⁴²

Entre los factores histológicos, los patólogos han destacado el grado de queratinización, pleomorfismo nuclear, frecuencia de mitosis, reacción inflamatoria, así como invasión vascular, naturaleza de la invasión¹⁴³ y estado de los márgenes quirúrgicos¹⁴⁴. En la actualidad, la mayor parte de los autores reconocen que el sistema de Broders y de la OMS de gradación histopatológica de malignidad en el carcinoma epidermoide de cabeza y cuello poseen escaso valor predictivo, debido a la naturaleza subjetiva de la medición basada en pequeñas biopsias de tumores histológicamente heterogéneos.¹⁴⁵

Las tasas de supervivencia son bajas para los cánceres de base de la lengua de SCC, produciéndose la mayoría de las muertes dentro de los primeros 2 años. Ingresos, el escenario, y la edad fueron factores de pronóstico significativo.

Siendo la cirugía con la radioterapia en los pacientes con enfermedad en estadio avanzado el mayor índice de supervivencia.²²⁸

Si nos fijamos en los datos del programa SEER de supervivencia los cánceres de la cavidad oral incluyen los cánceres de labio, cavidad oral, orofaringe, hipofaringe, las amígdalas, las glándulas salivales, y nasofaringe. La mediana de supervivencia para el cáncer de la lengua es de 48 meses.

Esto varía de 95 meses para los pacientes diagnosticados con cáncer en estadio I a 22 meses para las personas diagnosticadas con cáncer en etapa IV, también depende de la localización.

En el Gráfico se puede observar todos los tumores ubicados en en la cavidad oral y el labio es el que presentaron una mayor supervivencia relativa a los 5 años dentro del total de tumores de cabeza y cuello, siendo de aproximadamente 94%. También fue elevada la supervivencia en el caso de los tumores de glándulas salivales (74%). Por el contrario, en el caso de los cánceres de la hipofaringe la supervivencia fue de tan solo 30%.²⁰¹

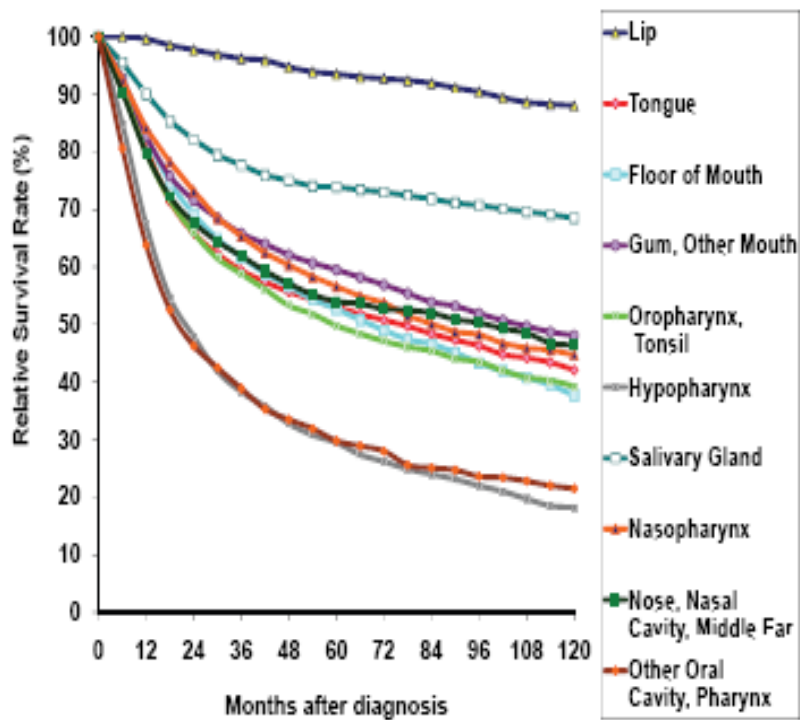


Gráfico 4. Cáncer de cabeza y cuello: supervivencia relativa (%) por localización, mayores de 20 años en 12 áreas del SEER 1988-2001 Piccirillo JF, 201

El Gráfico proporciona con mayor detalle las curvas de supervivencia de los tumores que presentaron una supervivencia relativa a los 5 años de 50-60%. En este grupo, los tumores de amígdala y orofaringe presentaron la menor supervivencia.

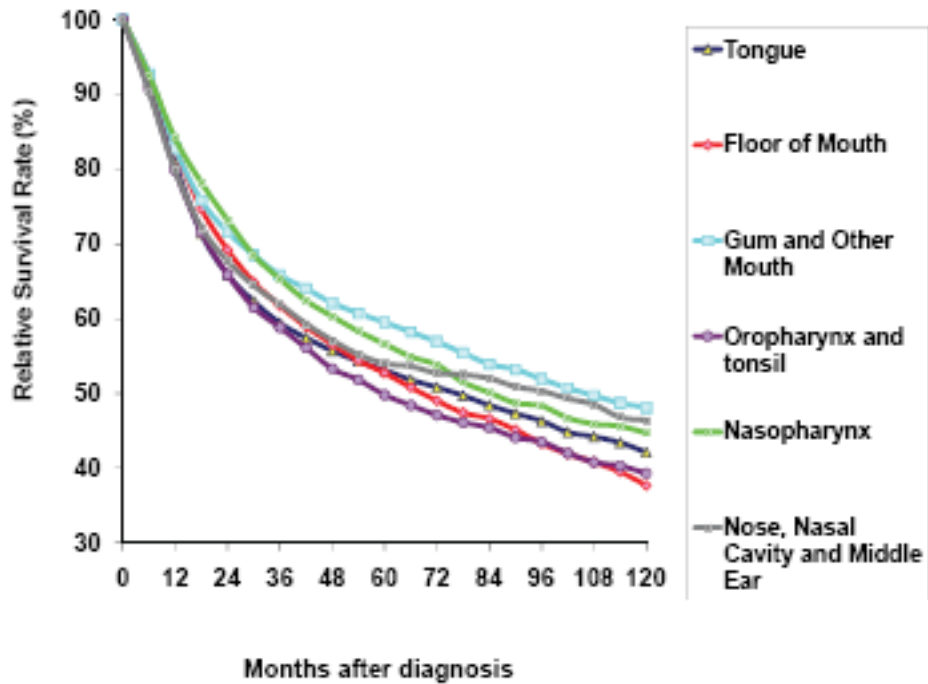


Gráfico 5. Cáncer de cabeza y cuello: supervivencia relativa (%) por localización, en mayores de 20 años, 12 áreas del SEER 1988-2001 201

Si nos fijamos en los datos del programa SEER La mediana de supervivencia para el cáncer de la lengua es de 48 meses. Esto varía de 95 meses para los pacientes diagnosticados con cáncer en estadio I a 22 meses para las personas diagnosticadas con cáncer en etapa IV.

Los cánceres de la lengua se dividen en los de la anterior y de las porciones basales de la lengua. **Los cánceres de la lengua anterior representan el 56% de los cánceres de la lengua.** son mucho más propensos a ser diagnosticados en una etapa más temprana que los cánceres de la lengua basal. Mientras que el 48% de los cánceres de la lengua anterior son diagnosticados en estadio I, sólo el 16% de los cánceres de la base de la lengua se diagnostican en estadio I. En comparación, el 19% de los cánceres de la lengua anterior son diagnosticados en estadio IV, **mientras que el 46 % de los cánceres de la base de la lengua se les diagnostica en estadio IV.**

Aunque los cánceres de la lengua anterior tienen mejores tasas de supervivencia cuando se diagnostica en estadio I, este no parece ser el caso de los cánceres diagnosticados en las etapas II, III o IV. Esto sugiere que las

diferencias globales en la supervivencia entre los cánceres de la lengua anterior y cánceres de base de la lengua puede ser debido principalmente a la mayor proporción de casos de cáncer de la lengua anterior diagnosticados en estadio I.

GENETICOS

SUSCEPTIBILIDAD GENÉTICA:

La identificación de individuos con aumento del riesgo de desarrollar la enfermedad sería una buena estrategia de screening . Los factores de susceptibilidad se pueden agrupar en diferentes categorías que incluyen polimorfismos genéticos que conciernen a enzimas metabolizadoras de carcinógenos, características hereditarias asociadas a la raza y al sexo, fenotipos HLA, síndromes familiares cancerosos, así como alteraciones en la reparación del ADN ¹⁴⁶.

Basandonos en datos del National Cancer Institute (EE.UU.) revelan que la incidencia del cáncer de faringe entre la población Afro-Americana masculina ha ido aumentando a un ritmo del 6% por año desde 1973. Debería, por tanto, reconocerse que diferentes grupos étnicos y raciales de población pueden diferir en su capacidad para metabolizar carcinógenos, y esto puede contribuir en la incidencia de la enfermedad.

ONCOGENES Y GENES SUPRESORES DE TUMORES

Los genes supresores de tumores son aquellos genes asociados con el desarrollo de un tumor cuando exhiben mutaciones que resultan en una baja expresión o actividad del mismo gen. Estos genes suprimen el desarrollo de tumores; son reguladores importantes del ciclo celular, permitiendo la inhibición de la división celular cuando las condiciones celulares no son apropiadas o cuando se requiere reparación del ADN ¹⁴⁷.

Un método utilizado para la detección de deleciones del gen supresor de tumores es la pérdida de heterocidad en un segmento del genoma. Cuando se detecta una pérdida de material genético en el tejido tumoral pero no en el tejido sano del mismo individuo, se sospecha que el segmento perdido puede conducir a un gen supresor de tumores. La pérdida de múltiples áreas del genoma se ha

correlacionado con recurrencias precoces y mal pronóstico en los carcinomas escamosos de cabeza y cuello.

MUTACIONES DEL P53

La mutación del gen p53 es la alteración genética encontrada con más frecuencia en el cáncer humano. Se ha identificado en el cáncer colorrectal, carcinomas de pulmón, de mama, de ovario, leucemia, y en el cáncer de cabeza y cuello. El porcentaje de detección de la mutación del p53 en el cáncer de cabeza y cuello varía dependiendo de las series, y oscila desde un 35% hasta un 80%^{70, 148}. Mutaciones del p53 pueden ser causadas por un gen resultando una proteína alterada con pérdida de actividades del punto clave del ciclo celular.

La vida media de la proteína p53 es muy corta, por lo que la detección de la misma se considera que es una versión mutada de la misma.

A pesar de que existe una gran proporción de carcinomas escamosos de cabeza y cuello que presentan alteraciones en la expresión y/o mutaciones del p53, el efecto de esta disfunción en el comportamiento celular no queda bien definido. Esto puede ser debido a la doble función del p53, tanto de regulador de un punto clave del ciclo celular como de un componente de la vía de la apoptosis¹⁴⁷. Aunque la serie de Pande reporta mediante modelos de regresión logística multivariado, que la sobreexpresión del p53 determina un peor pronóstico en la supervivencia libre de enfermedad entre los pacientes con cáncer oral.

La prevalencia de mutaciones del p53 en carcinomas escamosos de cabeza y cuello de individuos sin factores de riesgo es menor del 5%, pero alcanza el 33% en individuos expuestos únicamente al tabaco y hasta el 58% en individuos con exposición al tabaco y alcohol¹⁴⁷.

GEN P27

Como ya hemos mencionado anteriormente la proteína p27 es un inhibidor de la quinasa ciclin-dependiente (cdk) que ayuda a regular el ciclo celular a nivel de la fase G1-S.

En el estudio de Kuo y colaboradores ¹⁴⁹ evidenciaron que los cambios en la expresión de la proteína del p27 puede ser un evento precoz en la carcinogénesis en Taiwan. El análisis de Kaplan –Meier demostró que pacientes con tumores p27-positivos tenían una supervivencia global estadísticamente significativa más elevada que en aquellos pacientes p27-negativos en un total de 63 pacientes. El análisis multivariado evidenció que el descenso en la expresión de la proteína p27 era un predictor independiente significativo de pobre supervivencia en pacientes con carcinomas escamosos orales.

Estos autores postulan que la expresión de ésta proteína puede servir como un nuevo marcador pronóstico adyuvante putativo para asesorar de manera rutinaria a estos pacientes.

VIRUS PAPILOMA HUMANO

Algunos autores han sugerido que la presencia del VPH además de ser un agente causal podría predecir la severidad de la enfermedad y el resultado clínico. La mayoría de estudios sugieren que la ausencia (o la incapacidad para detectar) del ADN del VPH en los tumores les confiere un peor pronóstico que en aquellos casos en los que se detecta cualquier tipo de VPH¹⁵⁰

En el estudio de Schwartz y col.¹⁵⁰, detectaron el ADN del VPH 16 en el 15,1% de cánceres orales primarios, y que estos pacientes presentaban una reducción de la mortalidad en general comparado con aquellos pacientes VPH 16-, una vez ajustados las variables según la edad, estadio, tratamiento, tabaco, alcohol, educación y otras enfermedades asociadas. Por tanto consideran que la positividad del VPH 16 era un factor independientemente asociado a un buen pronóstico en pacientes con cáncer oral.

En el estudio de Gillison ⁹¹ determina tras analizar 253 pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello en los que había 60 casos con cáncer de orofaringe, detectan el VPH+ en el 55% de ellos, siendo esta localización la que se asocia con más frecuencia a la detección del VPH.

En varios estudios, queda reflejado que el contenido de ADN del VPH es más frecuente en cánceres de amígdala y orofaringe, que otras localizaciones de cabeza y cuello, de hecho, pacientes con historia de cáncer anogenital, tienen 4.3 veces más riesgo de desarrollar cáncer de amígdala que la población general. Cabe explicar que el epitelio escamoso que se encuentra en el anillo de

Waldeyer puede ser particularmente susceptible al VPH debido al fácil acceso a las células basales de la mucosa en las criptas amigdalares ¹⁵¹.

OTROS

Edad y sexo

La edad avanzada de los pacientes con cáncer oral sugiere que el factor tiempo desarrolla un papel importante, implicando cambios predeterminados en los procesos bioquímicos y biofísicos (nucleares, enzimáticos, metabólicos, inmunológicos) en las células afejas –cambios que pueden verse influenciados por irritantes físicos, químicos, virus, hormonas o nutrientes-. Por lo tanto, la muerte celular programada (apoptosis) puede verse modificada por factores que alteren el crecimiento celular y proteínas supresoras. Obviamente, su sobreexpresión o infraexpresión puede causar el desarrollo de una neoplasia ¹⁵².

El cáncer oral es más frecuente en los hombres que en las mujeres, pero la relación hombre: mujer que en 1950 excedía 6:1, es actualmente alrededor de 2:1. Una posible explicación es el aumento del consumo de tabaco y alcohol entre las mujeres. Además dado que este cáncer está relacionado con la edad, debería notarse que entre la población general mayor de 65 años, las mujeres exceden a los hombres en casi el 50% ^{152, 153}.

TRATAMIENTO

ASPECTOS GENERALES DE LAS OPCIONES DEL TRATAMIENTO

El aspecto mas importante en el tratamiento de los tumores malignos es su diagnostico precoz.

La precocidad del diagnostico influye en el tamaño tumoral y sus posibilidades de propagación a distancia, lo que incide directamente en el éxito del tratamiento.

En términos generales se considera que el tratamiento ha tenido éxito cuando el paciente ha superado cinco años de vida sin reaparición de la lesión.

El tratamiento de los tumores malignos se basa en dos pilares fundamentales que son la *Cirugía* y la *Radioterapia*, considerándose el tratamiento *Quimioterápico* como coadyuvante de los anteriores.

Denominamos ***Cirugía*** a la extirpación total o parcial de un tumor y de determinados tejidos de alrededor.

La ***Radioterapia*** es el tratamiento basado en el uso de radiaciones ionizantes destinadas a la destrucción de las células cancerosas.

La ***Quimioterapia*** es un tratamiento médico que utiliza la administración de fármacos para impedir la reproducción y desarrollo de las células cancerosas.

Es evidente que ninguna alternativa terapéutica ofrece una supervivencia clara sobre otra y la elección del tratamiento dependerá de una minuciosa valoración individual en la que se tendrá en cuenta la clasificación del carcinoma, la condición física general del paciente, el estado emocional del paciente, la experiencia del equipo de tratamiento y las instalaciones disponibles para el tratamiento.

Tradicionalmente, el tratamiento de los cánceres orofaríngeos se ha realizado con *Cirugía* o *Radioterapia* o una *combinación de ambas*.

La orofaringe es una región anatómica que nace donde termina la cavidad oral y se extiende desde el plano del paladar duro en la parte superior al plano del hueso hioides en la parte inferior. Las paredes laterales están delimitadas fundamentalmente por las amígdalas palatinas, la fosa amigdalina, los pilares amigdalinos anteriores y posteriores y la pared faríngea lateral. En la parte posterior, está limitada por la mucosa de la pared faríngea que se extiende desde los límites superiores a los inferiores descritos más arriba. Las subdivisiones de la orofaringe comprenden la base de la lengua (que incluye los pliegues faringoepiglóticos y glosopiglóticos y la valécula), el arco palatino (que incluye el paladar blando, la úvula y el pilar amigdalino anterior), la amígdala y fosa amigdalina, y la pared faríngea (que incluye el pilar amigdalino posterior, las paredes faríngeas laterales y posteriores).

CIRUGIA

El objetivo de la cirugía es conseguir la escisión del carcinoma con un margen de tejido normal (2 cm), pero esto en la lengua puede resultar difícil, ya que el tumor puede infiltrar profundamente o tener un margen mal definido con islas de células tumorales, dificultando precisar la localización del margen de resección. Además, la lengua se puede comparar con cualquier otro compartimento fascial del cuerpo en el que no existe septum que restrinja la diseminación tumoral.²¹⁴ En el carcinoma de lengua, el riesgo de metástasis regional está asociado de forma significativa con la profundidad de la invasión tumoral. Los patrones de diseminación del cáncer a los ganglios linfáticos son predecibles, basados en la localización anatómica del tumor primario. De esta forma, en ausencia de evidencia clínica de afectación cervical, las características patológicas del tumor primario junto con su sitio de origen y estadio T clínico se usan para valorar el riesgo de metástasis regionales y, por tanto, de la necesidad de una disección de cuello.¹⁵⁴

Aunque existen indicaciones específicas para la resección quirúrgica primaria, la cirugía normalmente presenta un pobre resultado si existe diseminación regional resultando frecuentemente en disección de cuello tardía¹⁵⁵, siendo el cuello ipsilateral el sitio más frecuente de fracaso de la resección local.^{155 156, 157} Algunos investigadores concluyen que el uso conjunto de quimioterapia con multifarmacos y Radioterapia es la norma en pacientes con enfermedad en sus estadios finales, reservándose la cirugía para pacientes cuyos tratamientos conservadores fracasan.

Esto se debe a que el tratamiento quirúrgico puede verse complicado con un control no óptimo de la enfermedad locorregional y por pérdidas funcionales a largo plazo que suelen ser significativas. Los estudios que han utilizado simultáneamente la radioterapia intensa sin compromisos y la quimioterapia a base de multifármacos han mostrado constantemente ventajas de supervivencia y control locoregional. Esta manera de abordar el tratamiento enfatiza la preservación y funcionalidad del órgano.

La disección radical de cuello se consideraba tradicionalmente como la modalidad terapéutica de elección en caso de evidencia clínica de metástasis cervicales. Mediante esta disección se retiran los grupos ganglionares I, II, III, IV,

V sin preservar la vena yugular interna, ni el músculo esternocleidomastoideo ni el nervio accesorio del espinal. Sin embargo, el sacrificio de estas estructuras vitales produce una marcada reducción de la calidad de vida de los pacientes.

Los avances en cuanto a conocimientos de anatomía del cuello, una mejor comprensión del comportamiento biológico de los tumores y el desarrollo de mejores técnicas quirúrgicas han contribuido a la emergencia de la disección funcional de cuello, con excelentes resultados en cuanto a supervivencia. Se realiza cuando los ganglios linfáticos comprometidos no presentan invasión extracapsular, respetando las estructuras periganglionares. Mediante este tipo de disección se preservan las estructuras no linfáticas, disminuyendo la morbilidad y mejorando la recuperación postoperatoria del paciente. De esta forma, la disección radical de cuello se reservaría a los pacientes con evidencia clínica o radiológica de afectación ganglionar, cuando la eliminación completa del tumor es inalcanzable sin el sacrificio de los nervios craneales, la vena yugular interna y el músculo esternocleidomastoideo.¹⁵⁸

En pacientes con cuello negativo al examen clínico (N0) y riesgo de metástasis linfáticas tempranas está indicada la disección selectiva de cuello (no solo como tratamiento sino para evaluar la necesidad de tratamiento adicional). Consiste en retirar uno o más grupos linfáticos con posible compromiso metastático. En el caso de los tumores de la cavidad oral, el tipo de disección selectiva a realizar es la supraomohioidea, que eliminaría la mayor parte de los nódulos linfáticos que podrían estar implicados en metástasis ocultas de la lengua (posiblemente hasta un 70%). Se retiran los grupos ganglionares I, II y III del cuello, resultando en una menor morbilidad y un efecto menos profundo en el drenaje linfático que la disección radical.^{159, 160}

Dadas las dificultades que presenta la escisión quirúrgica y la elevada incidencia de metástasis regionales, la mayor parte de autores están de acuerdo en dar radioterapia postoperatoria a los pacientes con márgenes quirúrgicos involucrados, dos o más metástasis ganglionares, y aquellos con evidencia de diseminación extraganglionar.^{160 157},

La glossectomía total se realiza en carcinomas avanzados que incluyen base de la lengua. Tienen asociada una elevada mortalidad y morbilidad¹⁶¹. Existe un alto índice de fracaso a la hora de conseguir márgenes quirúrgicos claros.¹⁶⁴ La mayor parte de los pacientes consiguen recuperar un adecuado,

pero dificultoso habla, pero el principal problema sigue siendo tragar sin aspirar. Se han utilizado varias maniobras para evitar la aspiración, incluyendo la suspensión laríngea¹⁶³ y la laringoplastia¹⁶², pero muchos pacientes requieren la laringotomía para evitar este problema.

El pronóstico a largo plazo tras la glossectomía total es pobre; un trabajo reportó un 85% de muertes en los siguientes 18 meses¹⁶³, y otro reportó menos del 50% de supervivencia a los tres años¹⁶⁴.

RADIOTERAPIA

La radioterapia consiste en dirigir rayos de alta frecuencia a una zona cuyo tamaño y volumen se determinan por adelantado. La radioterapia es, por tanto, un tratamiento local.

La radioterapia hace entonces posible la destrucción selectiva de las células cancerosas, mediante la ruptura de sus cromosomas principalmente. En los tumores que se conocen como radiosensibles, las células cancerosas tienen una sensibilidad mayor a la radiación (mayor vulnerabilidad a la misma) que las células normales que las rodean. Lo cual hace posible matar a las células cancerosas sin dañar las células sanas que rodean al tumor.

FACTORES QUE INFLUYEN EN LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON RADIOTERAPIA

Cuando más embrionario sea el tumor, cuanto mayor sea su índice cariocinético, cuanto mayor sea su vascularización (oxigenación), cuanto menos infectado o necrotizado este, será mas radiosensible.

Se debe tener en cuenta que existen tumores de una gran radiosensibilidad, que a las pocas aplicaciones, comienzan a disminuir de volumen en forma evidente, en cambio, otros (muy diferenciados, infectados, necrosados) toleran las radiaciones casi como los tejidos normales, obteniéndose escaso efecto terapéutico.

Radiosensibilidad, no es lo mismo que radiocurabilidad, pues la acción radiante comienza en la periferia del tumor, donde tiene su poder de reproducción y buena vascularización. Pero a medida que se va retrocediendo a su lugar de iniciación, está menos vascularizado, necrotizado o, biológicamente

adulto, por lo tanto la acción radiante es menos efectiva, pudiendo quedar en el muñón cicatrizal, células remanentes que producirán la recidiva del cáncer.

CRITERIOS DE EMPLEO DE LA RADIOTERAPIA

Los criterios para el empleo de la radioterapia adyuvante con respecto al tumor primario y en pacientes previamente no tratados varían entre instituciones, pero los más frecuentemente empleados son los siguientes ¹⁶⁵: márgenes infiltrados o próximos (<5 mm); todos los T4; infiltración vascular, linfática o perineural; el cirujano no está satisfecho con la resección realizada. El argumento para el empleo de la radioterapia postoperatoria es que mejora el control local y, de esta forma, se mejora la calidad de vida del paciente, a pesar de que no mejore la supervivencia. Pero la radioterapia postoperatoria sobre la cavidad oral implica morbilidad. Las complicaciones más frecuentes son disfagia, ageusia, xerostomía, osteorradionecrosis y edema facial. ¹⁶⁶ Es la incidencia de estas complicaciones, frente a los potenciales beneficios, la que debe ser evaluada por cada centro a la hora de decantarse o no por su indicación.

FORMAS DE APLICACIÓN DE LA RADIOTERAPIA

La radioterapia se puede aplicar mediante un rayo externo (teleterapia), mediante un implante radiactivo (braquiterapia) o mediante una combinación de ambas.

1) La teleterapia en la que desde un equipo emisor se producen radiaciones que atraviesan los tejidos englobando un volumen de tratamiento previamente definido sobre un soporte de imagen y definido por un sistema informático.

Estos equipos son normalmente aceleradores lineales que emiten fotones de alta energía (normalmente entre 6 y 23 MV), o electrones; y más raramente, prácticamente en desuso, bombas de cobalto-60 que emiten radiación monoenergética de 1,02 MV

2) La braquiterapia en la que se utilizan isótopos radiactivos (el más común el iridio-192) que mediante técnicas quirúrgicas sencillas se colocan en el interior o en contacto con el tumor que deseamos tratar.

Se trata de endobraquiterapia por cuerpos radioactivos en fuentes selladas. El primer cuerpo radioactivo utilizado fue el radio 226, su interés reside en su largo período de desintegración (1620 años), por lo tanto deja de ser necesario renovar el material. Sin embargo, pueden producirse fugas de radón, un gas eminentemente tóxico. La elevada energía de los fotones hace imposible una protección radiológica eficaz por pantalla de plomo. El radio se utiliza en forma de agujas rígidas, relativamente voluminosas. El cuerpo radioactivo no se reparte en toda la longitud de la aguja.

La braquiterapia se sirve de determinados radioisótopos (^{1125}I , ^{192}Ir) para administrar radiación en el lecho tumoral a través de agujas que son colocadas en la masa tumoral.

Las localizaciones anatómicas susceptibles de ser tratadas con braquiterapia incluyen el labio, suelo de boca, lengua móvil, base de lengua, mucosa yugal, región amigdalina, nasofaringe, base de cráneo y ganglios cervicales.

Esta forma de radioterapia es ideal como complemento de la cirugía o de la radioterapia externa. Las lesiones T1 y T2 de lengua móvil y suelo de boca pueden ser tratadas sólo con braquiterapia o con braquiterapia más radioterapia externa, con buenos resultados. Sin embargo, el riesgo de osteorradionecrosis no es desdeñable, lo que debe ser sopesado frente a un abordaje quirúrgico y su baja tasa de complicaciones.

La ventaja de la braquiterapia es la aplicación de una alta dosis de radiación al tumor minimizando a la vez la dosis en los tejidos adyacentes. Cuando se usa como monoterapia en tumores T1 y T2, se pueden conseguir tasas de supervivencia del 61 y 74%, respectivamente ¹⁶⁷, pero los resultados en los tumores mayores son pobres ¹⁶⁸.

Un mejor control de la enfermedad se obtiene cuando se combina la braquiterapia con irradiación de rayo externo a baja dosis, pero esto se asocia con necrosis de los tejidos blandos y osteorradionecrosis; un 2% requieren cirugía para tratar estas complicaciones.

El momento de la aplicación de la radioterapia postoperatoria normalmente depende de la cicatrización y de la recuperación en general del

paciente, aunque el control locoregional puede empeorar si hay una demora de más de 7 semanas tras la cirugía.¹⁶⁹

NUEVOS MÉTODOS DE RADIOTERAPIA

Radioterapia acelerada e hiperfraccionada: muchos ensayos clínicos han determinado que los tumores pueden controlarse mejor si son tratados con radiación dos veces al día (a diferencia de una sola vez al día) durante algunos o todos los días del tratamiento, aunque esto pueda causar más efectos secundarios. Los estudios están evaluando si la quimioterapia combinada con radiación dos veces al día proporciona mejores resultados. También hay en curso ensayos sobre la radiación y la quimioterapia con o sin cetuximab.

Radiocirugía estereotáctica/radioterapia estereotáctica: ésta no es verdaderamente un tipo de cirugía, sino un tipo de radioterapia que emite una dosis de radiación grande y precisa al área del tumor en una sola sesión (radiocirugía) o en unas pocas sesiones (radioterapia). Este tratamiento se usa principalmente para algunos tumores de cerebro y de médula espinal; no obstante, algunos médicos están empleándolo en la actualidad para tratar el cáncer recurrente de la orofaringe.¹⁷⁰

QUIMIOTERAPIA

La quimioterapia convencional tiene un papel limitado en el manejo primario del carcinoma de la lengua, pero en ocasiones se considera como un coadyuvante cuando la enfermedad es avanzada. La quimioterapia se fundamenta en el uso de medicamentos contra el cáncer suministrados vía intravenosa o vía oral. Estos medicamentos ingresan en el torrente sanguíneo y pueden llegar al cáncer que se ha propagado a los órganos más allá de la cabeza y del cuello. Esta terapia se puede emplear en varias situaciones diferentes:

Se puede usar quimioterapia combinada con radioterapia, en lugar de cirugía, para controlar los tumores cancerosos más grandes que están

confinados a la región de la cabeza y el cuello. Por lo general, no se usa la quimioterapia sin radiación para tratar estos tumores cancerosos.

En ocasiones, la quimioterapia se suministra (a veces con radiación) para reducir el cáncer antes de la cirugía.

Esto se llama *quimioterapia neoadyuvante o de inducción*. En algunos casos, esto posibilita el uso de una cirugía menos radical y la extirpación de menos tejido. Si bien este tipo de tratamiento puede conducir a menos efectos secundarios graves a causa de la cirugía, no parece ayudar a que los pacientes vivan durante más tiempo.

La quimioterapia (por lo general, con radiación) se ha empleado también para reducir la gravedad de los síntomas del cáncer de cabeza y cuello en los casos en que el tumor es demasiado grande para ser extirpado por completo y la radioterapia por sí sola no lo ha podido controlar.

Los medicamentos de quimioterapia que se utilizan con mayor frecuencia para el cáncer de la cavidad oral y de la orofaringe son:

- Cisplatino.
- 5-fluorouracilo (5-FU).
- Carboplatino.
- Paclitaxel.
- Docetaxel.
- Metotrexato.
- Ifosfamida.
- Bleomicina.

Un medicamento de quimioterapia se puede usar solo o combinado con otros medicamentos.

Con frecuencia, la combinación de medicamentos puede ayudar a que los tumores se reduzcan mejor; sin embargo, esto causará más efectos secundarios. La combinación usada más comúnmente es cisplatino y 5-FU. Esta combinación es más eficaz que cualquier medicamento por sí solo en la

reducción temporal del cáncer de la cavidad oral y de la orofaringe. Más recientemente, la adición del medicamento docetaxel a estos dos medicamentos ha producido buenos resultados en el tratamiento de algunos casos de cáncer

170

Algunos autores reivindican su uso cuando existe afectación de múltiples nódulos cervicales, en pacientes jóvenes o en presencia de características histológicas adversas. Por el momento no parece proporcionar un beneficio asegurado a la supervivencia pero se esperan resultados de largas series.²¹⁴

Los anticuerpos monoclonales se han utilizado frente a células humanas viables de carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello, y muestran una elevada afinidad para unirse a los antígenos de superficie de las células tumorales.¹⁷¹

Recientemente se ha empleado el tratamiento del cáncer de base de la lengua con paclitaxel, ifosfamida, cisplatino y la quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia, siendo los resultados eficaces en la etapa III y IV aunque algunos pacientes requirieron el uso de gastrostomía endoscópica percutánea (PEG), ningún paciente experimentó toxicidad suficientemente significativa que implicase abandonar el tratamiento¹⁷².

NUEVO ENFOQUES EN LA QUIMIOTERAPIA

Gran parte de la investigación se está enfocando en mejorar los resultados de la quimioterapia en las personas con este tipo de cáncer. Esto incluye encontrar el momento propicio para suministrar estos medicamentos, averiguar cuáles son las combinaciones de medicamentos que funcionan mejor, y determinar cómo usar mejor estos medicamentos con otras formas de tratamiento. También se están desarrollando nuevos medicamentos de quimioterapia que podrían ser más eficaces contra los tumores cancerosos avanzados de la cavidad oral y de la orofaringe. La combinación de docetaxel, cisplatino, y 5- fluorouracilo (TPF) suministrada antes de la radioterapia parece funcionar mejor que el cisplatino y el 5-fluorouracilo solo. Actualmente se está probando su función en combinación con la radiación y otros agentes quimioterapéuticos en estudios más amplios. En un enfoque más reciente para el cáncer de cabeza y cuello se inyecta el medicamento directamente en el

tumor (quimioterapia intralesional). El éxito con este enfoque ha sido limitado en el pasado porque el medicamento tendía a propagarse rápidamente fuera de los tumores, a los tejidos cercanos y al resto del cuerpo. Los últimos avances en la preparación de la solución del medicamento de forma que ésta permanezca en el tumor (tal como una suspensión en gel) han renovado el interés en este tratamiento.¹⁷⁰

TERAPIA DIRIGIDA

Algunos medicamentos que se dirigen al receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) pueden ayudar a tratar los tipos de cáncer de la cavidad oral y de la orofaringe. Ya se aprobó el cetuximab (Erbix) para el uso contra estos tipos de cáncer. Actualmente se están estudiando otros medicamentos incluyendo el erlotinib, panitumumab, lapatinib, y gefitinib. Ahora también se están estudiando medicamentos que bloquean el crecimiento de los vasos sanguíneos que los tumores necesitan para sobrevivir, tales como el bevacizumab y el sunitinib, para ser usados contra estos tipos de cáncer.¹⁷⁰

NUEVOS TRATAMIENTOS

Actualmente las investigaciones intentan desentrañar el mecanismo genético que origina el cáncer de lengua. Sabemos que la alteración del oncogén supresor que codifica para la proteína p53 está muy relacionado con la aparición de muchos de los carcinomas epidermoides de cabeza y cuello. Además están involucrados otros genes como el erb-b1 y el c-myc. Cada vez hay más evidencia que las infecciones virales pueden tener un papel en el origen de un cáncer de lengua.

Se están desarrollando nuevos tratamientos entre los que se encuentran varias terapias biológicas (por ejemplo, vacunas, antagonistas del receptor del factor de crecimiento, inhibidores de la cinasa dependientes de la cíclica, virus oncolíticos, y otros) hay algunos tipos de vacunas en etapas iniciales de investigación que están siendo estudiados como una forma de tratar a las personas con cáncer ayudando a su sistema inmunológico a reconocer y combatir las células cancerosas. Muchas de estas vacunas involucran a células

dendríticas (células del sistema inmunológico), las cuales son extraídas de la sangre del paciente y expuestas en el laboratorio a algo que las estimule para atacar las células del tumor. Luego, las células dendríticas son nuevamente inyectadas en el cuerpo, donde deberían inducir a otras células del sistema inmunológico a atacar el cáncer del paciente.¹⁷⁰

La electroquimioterapia, en la cual se inyecta bleomicina intratumoral, seguido de tratamiento eléctrico de alto voltaje, lo cual induce a la rápida necrosis del tejido tumoral¹⁷³.

OBJETIVOS

- 1- Conocer la epidemiología descriptiva del cancer de base de lengua de los hospitales publicos de la Comunidad Autonoma de Madrid.
- 2- Conocer la epidemiología analítica de las variables sobre el cancer de base de lengua recogidas en el Sistema de Intercambio de Datos de Cancer (SIDC).
- 3- Analizar la influencia de las variables estudiadas en la supervivencia del cancer de base de lengua mediante el método de Kaplan-Meier y la regresión de Cox.
- 4- Estimar la posible influencia de la demora terapéutica en la supervivencia.

SUJETOS Y MÉTODOS

La población estudiada en este trabajo procede de la Base de Datos del Registro Central de Tumores del Sistema de Intercambio de Datos de Cancer (SIDC) de la Comunidad Autónoma de Madrid (CM). ¹⁷⁴

En todo el proceso del trabajo se han guardado las normas establecidas de confidencialidad vigentes en la legislación actual. ¹⁷⁵, ¹⁷⁶

El Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid recoge y procesa la información que le llega de los distintos hospitales públicos de la CM.

Las fuentes que se emplean para obtener los datos son:

1. Archivo de historias clínicas.
2. Anatomía Patológica.
3. Admisión de enfermos (CBMD).
4. Informes de alta médica.
5. Comité de Tumores.
6. Servicios de Oncología (médica y radioterapia).

Una vez que la información se encuentra en la base de datos de registro hospitalario es remitida al registro central, el cual se halla sistematizado mediante una aplicación informática que separa la gestión de la evaluación y el control de calidad.

La aplicación de gestión esta orientada para la gestión diaria de los Hospitales donde se instala. La aplicación de estudio se orienta al estudio y control de calidad de los datos suministrados por los diferentes hospitales al SIDC.

En esta base de datos se define CASO a todo paciente con un tumor diagnosticado cuyo código de comportamiento (5º dígito según la CIE-03 (Clasificación Internacional de Enfermedades para Ontología. tercera edición) sea igual o superior a 2. ¹⁷⁷. En lo relativo a la relación que este tiene con el Hospital, se define como CASO a aquel paciente con un tumor que acude al Hospital para un diagnóstico y/o tratamiento total o parcial; y se define como CONTACTO a aquel paciente con un tumor que acude a algún servicio del hospital de forma puntual, sin que existan precedentes y sin que parezca

previsible un seguimiento del mismo por parte del Hospital. Los contactos no son registrados.

CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

Consta de 229 pacientes diagnosticados de cancer de base de la lengua en el periodo enero de 1990 y 31 de diciembre de 2009 Lo que supone más de 15 años de seguimiento.

El concepto de cancer de base de lengua es aquel que maneja el Registro, y que codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Ontología CIE-O, de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud.

En esta clasificación el cancer de base de la lengua de codifica CO1.9.

VARIABLES QUE PROPORCIONA EL SIDC

El conjunto de datos que se recogen en el SIDC (Sistema de Intercambio de datos de la Comunidad de Madrid) para cada tumor registrado es el siguiente:

DATOS DE FILIACIÓN

Identifican al paciente. Estos datos, como ya ha sido mencionado no han sido disponibles en el desarrollo de este trabajo para mantener la confidencialidad de los pacientes.

Además se incluye el código de institución, la zona sanitaria, el municipio de procedencia del paciente, la fecha de nacimiento y la edad. Estos últimos si están disponibles.

1. **Edad en el momento del diagnostico.**
2. **Sexo.**
3. **Zona Sanitaria.**

4. Municipio de procedencia.**5.**

DATOS DEL DIAGNOSTICO

6. Fecha del primer diagnóstico.

La fecha de la primera sospecha o diagnostico de cancer por un medico, incluso aunque no sea confirmado histológicamente hasta una fecha posterior o no se llegue a realizar el estudio histológico, pero se mantenga el diagnostico clínico. Esta es la fecha de control para el seguimiento.

7. Diagnostico y tratamiento en otro centro.

Diagnostico del tumor que se registra. El tratamiento solo es el previo que se haya realizado al tumor que se registra.

- No
- Diagnosticado pero no tratado.
- Diagnosticado y tratado en otro centro.
- Sin información.

8. Base del diagnostico de cancer en otro centro.

Recoge la información relativa a la exploración que ha conducido a un diagnostico tumoral, en un centro no subsidiario del SIDC.

0- No

1- Clínica solamente.

2- Investigaciones clínicas (Rx, otras).

3- Cirugía exploratoria.

4- Pruebas bioquímicas o inmunológicas específicas.

5- Citología o Hematología.

6- Histología.

9- Desconocido.

9. Fecha de la primera consulta en el centro que informa.

10. Fuente de la información

Es el servicio a través del cual se obtiene la información del caso de cancer que se registra.

1- Admisión.

2- Anatomía Patológica.

3- Otros servicios.

4- Archivo.

5- Ontología.

6- Otros.

7- Desconocido.

11. Bases del diagnostico del centro que informa.

Se codifica igual que en la variable 8 pero añade:

- Diagnosticado por histología/citología en otro centro.
- Histología.
- Autopsia.
- Desconocido.

12. Codificación topográfica. Localización tumoral.

Se codifica de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades para Ontología. CIE-03 de la OMS en su tercera versión de la Organización Panamericana de la Salud de 2003.¹⁷⁷

Los códigos topoGráficos de la CIE-0 tienen cuatro dígitos, la letra C seguida de tres dígitos. El tercero indica localizaciones diferentes, mientras que el cuarto determina las sublocalizaciones.

El termino SAI, es la abreviatura de “*Sine Alter Indicatio*” (sin otra especificación), y se emplea cuando el patólogo o el clínico no especifica mas allá de la generalidad, tanto topográfica como después en el caso de la histología.

Así el cáncer de lengua se codifica C02 y su sublocalización en nuestro caso base de la lengua C01.9.

Quedan de esta forma excluidos aquellos tumores ubicados en otras sublocalizaciones:

C02.0 Superficie dorsal SAI

C02.1 Borde de la lengua

C02.2 Superficie ventral SAI

C02.3 Dos tercios anteriores de la lengua SAI

C02.4 Amígdala lingual

C02.8 Lesión de sitios contiguos de la lengua

12. Codificación morfológica. Histología del tumor.

Según la CIE-O3, el quinto dígito de esta clasificación es el que representa el comportamiento del tumor. Consideramos que cuando los tres primeros dígitos de la CIE-O3 son iguales, las histologías también lo son.

En el caso de la lengua, únicamente especificamos aquellos códigos de las histologías representadas en nuestra casuística:

8000/3 Neoplasia maligna.

8010/3 Carcinoma (Ca.) SAI

8020/3 Ca. indiferenciado SAI

- 8032/3 Ca. fusocelular
- 8070/3 Ca. de células escamosas SAI
- 8071/3 Ca. de células escamosas queratinizante SAI
- 8072/3 Ca. de células escamosas, células grandes no queratinizante SAI
- 8082/3 Ca Linfoepitelial
- 8083/3 Basaloide Ca.
- 8090/3 Ca. de células basales SAI
- 8140/3 Adenocarcinoma SAI
- 9755/3 Sarcoma de cel Gigantes
- 8010/3 Carcinosarcoma NOS
- 9590/3 Linfoma maligno, SAI
- 9652/3 Linfoma de Hodgkin, celularidad mixta, SAI
- 9680/3 Linfoma maligno, células B grandes, difuso, SAI
- 9690/3 Linfoma folicular, SAI
- 9731/3 Plasmocitoma

13. Extensión tumoral.

Describe el grado de extensión de la enfermedad en el momento del diagnóstico y/o el primer tratamiento. En la actualidad, el SIDC se encuentra en periodo de transformación de sus categorías, para adaptar el estándar determinado por el SEER y el KCR (*Kentucky Cancer Registry*). Sin embargo, nuestras categorías son las vigentes en el momento del estudio:

- 1- **In Situ.** Tumor maligno no invasivo. La basal esta intacta.

Si bien es importante señalar que la American Joint Committee on Cancer ya no acepta la extensión “in situ” más que para dos localizaciones anatómicas: Mama y Vejiga ¹⁷⁸

2- **Localizado.** El tumor está confinado en el órgano de origen. Independiente de T, el N=0.

4- **Regional.** El tumor está extendido por continuidad a otros órganos.

Nuestra versión no diferencia entre regional SAI, por extensión directa, a ganglios linfáticos o ambas como recoge actualmente SIDC. El N=1

6- **Diseminado.** Actualmente recogida como “Metástasis a distancia”. Implica extensión sin continuidad aparente, el tumor ha crecido más allá de los tejidos adyacentes y ha desarrollado tumores secundarios o metastáticos. Independientemente del T y del N, M=1.

9- **Desconocido.** No existe suficiente información para determinar fehacientemente el grado de extensión tumoral.

Es preciso utilizar esta numeración y no una correlativa, para mantener la compatibilidad con lo propuesto por la OMS y la UICC (Internacional Unión Against Cancer) y la International Cancer Patient Data Exchange System (ICPDES).¹⁷⁹

Esta clasificación encuentra su correspondencia con el estadiaje TNM, 7ª edición (2010),¹⁸⁰ para la localización “lengua”, reflejada en la Tabla 2.

Tabla 6. Estadificación cáncer lengua: correspondencia entre el sistema de estadificación TNM y el LRD, empleado en el estudio.

ESTADIO	T	N	M	ESTADIO LRD
Estadio 0	Tis	N0	M0	<i>In situ</i>
Estadio I	T1	N0	M0	<i>Localizado</i>
Estadio II	T2	N0	M0	<i>Localizado</i>
Estadio III	T3	N0	M0	<i>Localizado</i>
	T1-T3	N1	M0	<i>Regional</i>
Estadio IVA	T4a	N0	M0	<i>Localizado</i>
	T4a	N1	M0	<i>Regional</i>
	T1-T4a	N2	M0	<i>Regional</i>
Estadio IVB	Cualquier T	N3	M0	<i>Regional</i>
	T4b	Cualquier N	M0	<i>Regional</i>
Estadio IVC	Cualquier T	Cualquier N	M1	<i>Diseminado</i>

14. Tumores primarios múltiples

La definición del término tumor primario múltiple se ajusta a la presencia de más de un tumor maligno en un mismo individuo.

Algunos autores consideran necesario el registrar los diferentes tumores de forma individual, no obstante la opinión mayoritaria y la que sustentamos es la de registrar al paciente e incluir esta posibilidad de dos o más tumores por paciente. Según los criterios de la IARC: ¹⁸¹

- La presencia de dos o más tumores primarios no depende del tiempo de presentación.

- Cáncer primario es aquel que se origina en una localización tejido primario, no siendo una extensión, recurrencia o metástasis.
- Otro tumor primario o múltiple es aquel que presenta:
 1. Igual localización pero diferente histología.
 2. Igual histología pero diferente localización. Bien simultáneos (sincrónicos) o bien consecutivos (metacrónicos).
 3. Distinta histología y diferente localización.

Son características necesarias para poder constituirse y registrarse como tumor primario múltiple las siguientes:

1.- El intervalo de tiempo entre la aparición de los tumores no interviene en la definición de tumor primario múltiple.

2.- Se reconoce un tumor diferente en cada órgano, par de órganos o tejido, siendo esto definido por los tres primeros dígitos de la CIE-O3 que deben ser diferentes. En el caso de la lengua, se considera como un único órgano a los códigos C01 y C02 (base de la lengua y otras partes de la lengua y las no especificadas), que se corresponden con el código 141 de la CIE-O1.

La presencia de tumores primarios múltiples se codificará de acuerdo con los siguientes criterios:

- 1 No
- 2 Sí
- 3 Dudoso
- 4 Segundo tumor clínico
- 9 Sin especificar o Desconocido

El tumor primario múltiple verdadero es aquel que ha sido confirmado histológicamente, mientras que el clínico es aquel en el que falta dicha confirmación.

DATOS DEL TRATAMIENTO

15.- Tratamiento en otro centro

Se codifica de la siguiente forma:

- 0 No aplicable
- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Cirugía + Radioterapia
- 4 Quimioterapia
- 5 Cirugía + Quimioterapia
- 6 Radioterapia + Quimioterapia
- 7 Cirugía + Radioterapia + Quimioterapia
- 8 Otras terapia
- 9 Desconocido, sin información.

16.- Fecha del primer tratamiento en otro centro

Es la fecha en que se comienza el tratamiento considerado en el apartado anterior.

17.- Fecha del primer tratamiento en el centro que informa.**18.- Tratamiento en el centro que informa.**

Se registran cinco variables secuenciales que informan sobre el tratamiento que ha recibido el paciente por su tumor primitivo durante los seis primeros meses después del diagnóstico. El tratamiento por recidivas no está incluido. Se codifica de la siguiente forma:

- 0 Sin tratamiento
- 1 Cirugía

- 2 Radioterapia
- 3 Trasplante de médula ósea
- 4 Quimioterapia
- 5 Hormonoterapia
- 6 Inmunoterapia
- 7 Tratamiento paliativo o sintomático
- 8 Otras terapias
- 9 Desconocido o sin información

19. Evolución

Cada aniversario se codifica como variable revisión 1, revisión 2 y axial sucesivamente, recogiendo en cada una de ellas información sobre el estado vital del paciente:

- 0 No aplicable.
- 1 Vivo, libre de enfermedad.
- 2 Vivo, con tumor.
- 3 Vivo, sin otra especificación.
- 4 Fallecido.
- 8 Sin información
- 9 Desconocido o perdido definitivamente.

DATOS DEL FALLECIMIENTO Y SUPERVIVENCIA.

20. Fecha de la muerte

21. Causa de muerte respecto al tumor

Registra la causa que ha llevado al paciente a la muerte para poder diferenciar cuando se debe al propio tumor y cuando a otras causas.

Es imprescindible en los cálculos de mortalidad y supervivencia, pues nos permite seleccionar los casos en los que la muerte se debe exclusivamente al cáncer.

Se utilizan las siguientes variables:

- Paciente vivo o perdido en el seguimiento, no aplicable.
- Progresión tumoral.
- Complicaciones clínicas.
- Toxicidad del tratamiento.
- No relacionada con el tumor.
- Sin información.

22. Fecha del último contacto.

Es la fecha en la que se ha tenido la última noticia del paciente, bien por visita al hospital, contacto telefónico, intermediarios o por el fallecimiento, en cuyo caso coincide con la fecha de la muerte.

Es imprescindible para el análisis de supervivencia.

23. Supervivencia.

Es el tiempo en días/meses, desde la fecha de diagnóstico, hasta la fecha del último contacto con el paciente.

26. Status.

Informa sobre el estado del paciente al último contacto que se establece con él:

1 Vivo.

2 Fallecido.

3 Sin información.

VARIABLES MODIFICADAS/TRANSFORMADAS

En función de la literatura o de las necesidades del análisis estadístico se han añadido nuevas variables:

1. Edad.

Se han realizado cuatro variables de edad, con diferentes agrupaciones para facilitar su posterior discusión.

“Edad en grupos de cinco años”

De este modo se consiguen grupos representativos y se facilita su estudio estadístico siguiendo el modelo de los informes del SEER, programa del NCI de Estados Unidos ¹⁸²: 20-24, 25-29, 30-34, 35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64, 65-69, 70-74, 75-79, 80-84, 85 y más años.

“Edad agrupada en menores de 60 años y 60 o más años”.

Determinada por la observación del análisis estadístico de los datos, permite posteriormente un mejor análisis de las asociaciones con las demás variables.

2. Histología

Dado el elevado número de grupos histológicos proporcionados por el SIDC, hemos preferido agruparlos para de algún modo paliar la dispersión encontrada.

“Grupos histológicos según CIE-O3”

Agrupamos los casos en función de los grandes grupos histológicos, según los tres primeros dígitos de su codificación CIE-O3, en:

- 1 Neoplasia SAI
- 2 Neoplasia epitelial SAI
- 3 Neoplasia de células escamosas
- 4 Neoplasia de células basales
- 5 Adenomas y adenocarcinomas
- 6 Neoplasias ductales y lobulillares
- 7 Neoplasias fibromatosas
- 8 Neoplasias de los vasos sanguíneos
- 9 Linfomas malignos SAI o difusos
- 10 Linfoma de Hodgkin
- 11 Linfoma de células B maduras
- 12 Neoplasia de histiocitos y de células linfoides accesorias

“Histologías agrupadas”

Se agregaron para evitar la dispersión de los datos y se distinguieron dos grandes grupos. Así, la variable creada contempla:

- 1 Neoplasias de células escamosas
- 2 Otras histologías

3. Número de diagnósticos por quinquenios.

El tiempo total del estudio se analizó en quinquenios para valorar la evolución del número de diagnósticos: 1990-1994, 1995-1999, 2000-2004, 2005-2009, quedando este último quinquenio reducido a 4 años al no tener más datos.

4. “Extensión tumoral definitiva”.

Se ha agrupado la variable, quedando así la extensión tumoral dividida en:

- Localizado
- Regional
- Diseminado
- Desconocido

5. TPM

“TPM agrupados”.

Una vez comprobado que no existen diferencias significativas entre las categorías “Sí, verdaderos” y “Sí, clínicos”, se agruparon para evitar la dispersión de los datos en:

1 Existen TPM

2 No existen TPM

6. Referentes al tratamiento.

“Tratamientos combinados”

Sintetiza en una sola variable las diferentes actitudes terapéuticas seguidos por los pacientes. Es el resumen de las variables secuenciales que ofrece el Registro.

- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Quimioterapia
- 4 Paliativos
- 5 Otros
- 6 Cirugía + cirugía
- 7 Cirugía + radioterapia
- 8 Cirugía + quimioterapia

- 9 Radioterapia + cirugía
- 10 Radioterapia + quimioterapia
- 11 Quimioterapia + radioterapia
- 12 Quimioterapia + paliativos
- 13 Cirugía + cirugía + quimioterapia
- 14 Cirugía + radioterapia + cirugía
- 15 Cirugía + radioterapia + quimioterapia
- 16 Cirugía + quimioterapia + radioterapia
- 17 Radioterapia + quimioterapia + cirugía
- 18 Quimioterapia + cirugía + radioterapia
- 19 Quimioterapia + radioterapia + cirugía

“Secuencia de tratamientos más frecuentes”

Realizada para analizar las actitudes terapéuticas más frecuentemente empleadas.

- 1 Cirugía
- 2 Radioterapia
- 3 Quimioterapia
- 4 Paliativos
- 5 Cirugía + Radioterapia
- 6 Quimioterapia + Radioterapia
- 7 Cirugía + Quimioterapia + Radioterapia
- 8 Resto de tratamientos

7. Retraso en el comienzo del tratamiento (demora).

El retaso en el tratamiento es la diferencia, en días, entre la fecha del diagnóstico y la del inicio del tratamiento.¹⁸³

Para analizar la demora en el tratamiento se realizó una variable agrupando:

“demora menor o mayor o igual a 40 días”, agrupando por criterios estadísticos:

1 Menos de 40 días.

2 ≥ 40 días.

Este punto de corte se ha establecido en base a un consenso previo, al igual que han realizado otros investigadores empleando, al igual que nosotros, la misma metodología y procedencia de los datos (SICD)(Domínguez Gordillo, García Macarrón, Romera Garrido, García Rosado, Cabrera Cabrera, Espinosa Urbina, López Figueras y Rodríguez Arrevola). (229 al 238)

8. Causa de muerte respecto al tumor.

Para el estudio de las causas de muerte y su asociación con otras variables se excluyeron los casos recogidos como sin información (desconocemos si está vivo o muerto).

1 Vivo, no aplicable.

2 Progresión tumoral.

3 Complicaciones clínicas.

4 No relacionada con el tumor.

9. Statu vital.

Para el estudio de supervivencia solo se tuvieron en cuenta los sujetos fallecidos por progresión del tumor.

1 Vivo.

2 Fallecido por progresión tumoral.

Mortalidad prematura.

Se calcula con los casos cuya fecha de fallecimiento sea igual o anterior a los 30 días posteriores a la fecha del diagnóstico.

Son las muertes acontecidas en los 30 primeros días tras el tratamiento. Para calcularla hay que restar a la fecha del óbito la fecha del tratamiento. El resultado se dará en días. Una vez que se tenga esa variable “prematu” se recodifica en “prematu2” apartando en una de las categorías aquellos que tengan 30 días o menos que reflejará la mortalidad prematura.

MÉTODO ESTADÍSTICO

El análisis de los datos se llevó a cabo con el software estadístico del programa SPSS para Windows versión 15.0 (Statistical Package for the Social Sciences, SPSS for Windows. Illinois, USA.)¹⁸⁴

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se realiza la descripción de nuestra población a través de las diferentes variables, mediante Tablas y gráficas de frecuencias y porcentajes.

ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Las relaciones entre las variables cualitativas, se analizaron mediante la Chi cuadrado de Pearson.

La significación se consideró a nivel de $p \leq 0,05$.

ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

Entendemos por *supervivencia* de un paciente que padece cáncer la probabilidad acumulada de estar vivo un tiempo determinado desde el diagnóstico, y tiene en cuenta la mortalidad debida al tumor y a todas las demás causas¹⁸⁵

Generalmente las tasas de supervivencia se presentan en un periodo determinado de tiempo que suele ser a los 5 años (también es frecuente a los 3 y a los 10 años).

La supervivencia causa-específica es aquella que considera exclusivamente la mortalidad debida a la progresión del tumor.²³⁷

Esta supervivencia causa-específica se consigue por el cruce de los datos registrados con las causas de mortalidad. Sin embargo, en algunos países este cruce de datos no es posible, bien por problemas de confidencialidad, bien por la cantidad de recursos que se precisan o porque la calidad de la información sobre la causa de la muerte no es la deseable.

La supervivencia relativa, es la razón entre la supervivencia observada en un grupo de pacientes y la esperada en la población general¹⁸⁶ de la misma edad, sexo y lugar de residencia. Tiene como objetivo evitar el sesgo que se produciría al incluir en el análisis el efecto en la supervivencia de la muerte del paciente debida a causas que no son el tumor primario. Además permiten comparar las supervivencias de distintos grupos etarios de la misma manera que lo hace el SEER.

De esta manera, a la hora de realizar comparaciones internacionales, en lugar de utilizar la supervivencia causa-específica se usa la supervivencia relativa.

La supervivencia relativa se estima a partir de Tablas de vida específicas por sexo, edad y año de cada población correspondiente a cada registro de tumores. Si la supervivencia relativa supera el 100%, indica que la supervivencia del grupo de pacientes con cáncer es mayor que la esperada en el grupo seleccionado de la población general. Esto puede ocurrir si falta información en el registro acerca de la muerte, o casualmente en poblaciones de pequeño tamaño. También puede darse el caso de que los pacientes se curen y posteriormente lleven un estilo de vida más saludable o estén mejor tratados para co-morbididades que la población de referencia.¹⁸⁷

En algunas ocasiones, el concepto de supervivencia relativa se ha hecho paralelo al de supervivencia causa-específica (teniendo en cuenta únicamente la muerte por causa del cáncer). Así se diferencia de aquella supervivencia total o global, calculada en base a la muerte del paciente sin especificar su causa.

La supervivencia se analizó mediante el método de Kaplan y Meier o de estimación del producto límite¹⁸⁸, y el método actuarial

El método utiliza el concepto de probabilidad condicionada, calculando la probabilidad de que, habiendo llegado vivo al final del intervalo “k”, sobreviva también al “k+1”. El producto de estas probabilidades condicionadas sucesivas de cada intervalo, irá proporcionando las tasas acumuladas de supervivencia, desde el comienzo del estudio hasta el final de cada uno de ellos ¹⁸⁹ .

Se consideran “casos censurados”, aquellos en los que no se ha producido la muerte y/o en los que no se ha completado el seguimiento a tiempo completo.

La supervivencia es analizada en función de las distintas variables expuestas. Los resultados se expresaron en porcentajes de supervivencia acumulada al 1º año, 5º año y 10º año, desde la fecha del diagnóstico.

Se obtuvieron las Tablas de supervivencia, el tiempo medio de supervivencia en meses, así como las curvas de supervivencia, (función de supervivencia acumulada).

La influencia de las diferentes variables en la supervivencia se analizó mediante los métodos de Log Rank (Mantel Cox), Breslow y Tarone- Ware. Los niveles de significación utilizados fueron $\leq 0,05$ y del 0,001. ¹⁸⁹, ¹⁹⁰ .

SUPERVIVENCIA A TIEMPO COMPLETO O SUPERVIVENCIA CAUSA-ESPECÍFICA

Es la tasa de supervivencia acumulada definida como el tiempo de vida entre el diagnóstico y la muerte del paciente, exclusivamente, por causa de la progresión tumoral. Nos permite comparar la expectativa de vida del paciente con cáncer con la de otro individuo sin cáncer.

ANÁLISIS DE COX

Las variables que resultaron estadísticamente significativas en el análisis de Kaplan-Meier, fueron incluidas en el multivariante utilizando el modelo de riesgos proporcionales de Cox ^{191, 192}.

El modelo de Cox que en todos nuestros trabajos se han usado para patologías crónicas también se ha usado para patologías infecciosas y declarables como el síndrome de inmunodeficiencia adquirida ¹⁹³.

Tanto las variables continuas como las categóricas fueron transformadas en variables "dummy", estableciéndose los correspondientes puntos de corte, determinándose k-1 niveles, mediante método parcial; en todo momento el nivel de referencia ha sido el primero ^{194, 195}.

Mediante este análisis se establece una jerarquía entre los distintos factores pronósticos. La estabilidad del modelo se asegura mediante el test de máxima verosimilitud.

Siempre se ha trabajado con un nivel de significación $<0,05$; no obstante hay autores que para los fenómenos biológicos admiten un nivel de significación menos restrictivo ¹⁹⁶.

Se han construido una serie de modelos, en los que, en un principio se tomaron todas aquellas variables que presentaron un nivel de significación; posteriormente se construyeron otros modelos en los que ya no figuraban aquellas variables que en los anteriores habían perdido la significación.

El sistema proporciona todos los pasos, con las variables introducidas en cada uno de ellos hasta que se obtiene una ecuación final con las variables significativas (proporciona los coeficientes y sus intervalos de confianza).

Este método es muy preciso pero a la vez tedioso, ya que la estabilidad del modelo se puede afectar por diferencias muy pequeñas (un límite inferior del intervalo de confianza rodando la unidad en el que hemos construido con respecto al anterior)

Ante estas situaciones ha de prevalecer la plausibilidad biológica del evento ^{181, 197, 198}.

Esta metodología se emplea con bastante frecuencia a la hora de abordar la problemática de la supervivencia desde hace relativamente poco tiempo ¹⁹⁹.

RESULTADOS

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Para facilitar la lectura presento conjuntamente las características de la población estudiada con las posibles asociaciones entre las diferentes variables estudiadas.

DISTRIBUCIÓN CRONOLÓGICA

El total de la población estudiada son de 229 sujetos diagnosticados de cancer de base de lengua entre 1 de Enero de 1990 y 31 de Diciembre de 2009, recogidos de la base de datos del Registro Central de Tumores de la Comunidad de Madrid, (CM), o Sistema de Intercambio de Datos de Cancer de la CM (SIDC).

La distribución de los casos a lo largo del periodo de estudio aumento especialmente en el quinquenio 1990 - 1994, disminuyendo progresivamente.

Tabla 7. Numero de casos y porcentaje por quinquenio

PERIODO DE ESTUDIO	Frecuencia	Porcentaje
1990-1994	82	35,8
1995-1999	74	32,3
2000-2004	53	23,1
2005-2009	20	8,7
Total	229	100,0

EDAD

La edad media de nuestros pacientes ha sido de 60,3 (dT = 11,987)

Los pacientes en el momento del diagnóstico tenían edades comprendidas entre los 20 y más de 80 y más años, siendo la mayor incidencia entre los 45 y 80 años.

Se puede observar que a partir de los 40 años aumenta la frecuencia hasta los 75 años. Posteriormente, a partir de los 60 años, decrece progresivamente obteniéndose una reducción máxima a partir de los 80 años.

Tabla 8. Distribucion por grupos de edad

EDAD	Frecuencia	Porcentaje
20-24 años	1	,4
25-29 años	1	,4
35-39 años	3	1,3
40-44 años	14	6,1
45-49 años	22	9,6
50-54 años	30	13,1
55-59 años	34	14,8
60-64 años	41	17,9
65-69 años	25	10,9
70-74 años	26	11,4
75-79 años	19	8,3
80 o mas años	13	5,7

Total	229	100,0
--------------	------------	--------------

De un total de 229 casos 105 correspondían a menores de 60 años con un porcentaje de 45,9, mientras que los mayores de 60 años eran 124 con un porcentaje de 54,1.

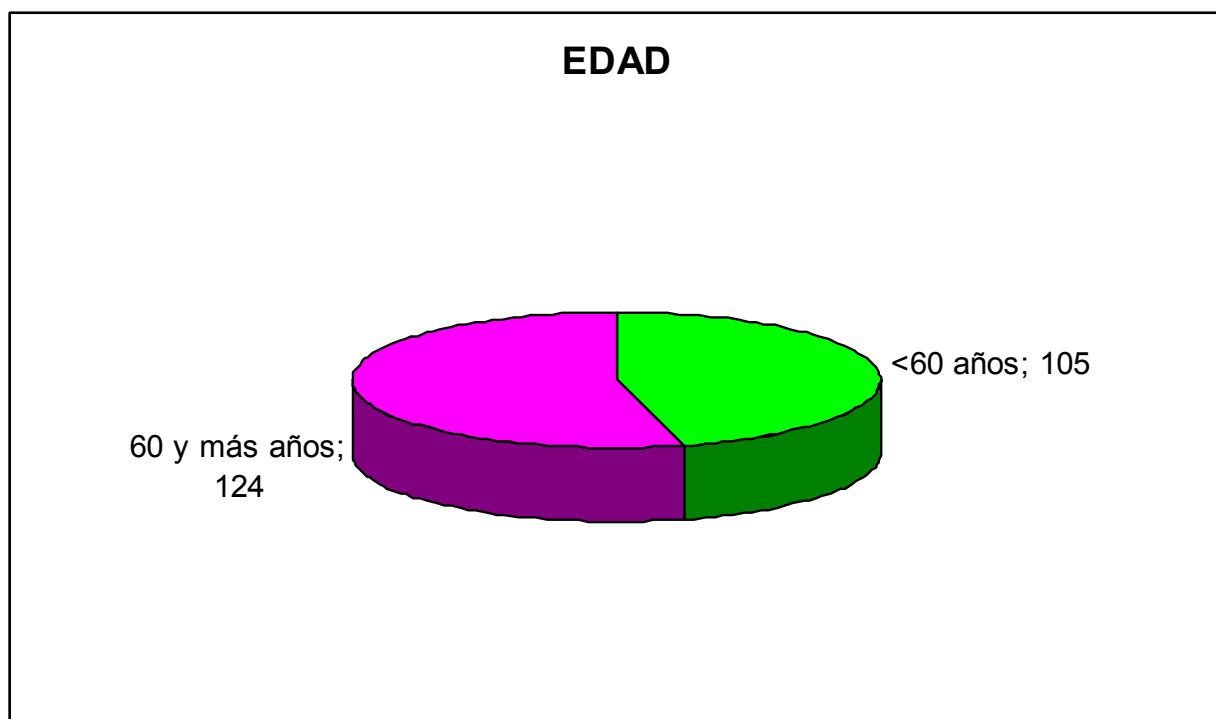


Gráfico 6. Casos diagnosticados por grupos de edad

SEXO

Del total de los casos, 203 eran varones y 26 Mujeres. El numero de casos fue sensiblemente superior entre los varones (88,6% vs 11,4%), con una razón de sexo $203/26 = 7,80$.

Lo mismo ha sucedido al relacionar el numero de casos por sexos y el periodo de estudio, no habiéndose presentado diferencias estadísticamente significativas en el genero en los quinquenios analizados ($p>0,05$).

Tabla 9. Casos diagnosticados según el sexo

SEXO	Frecuencia	Porcentaje
Hombre	203	88,6
Mujer	26	11,4
Total	229	100,0

HISTOLOGÍA

Se observan con claridad dos hechos:

Una concentración en la forma histológica de Carcinoma de células escamosas y una gran dispersión en el resto de las presentaciones. A la vista de lo anterior hemos agrupado las distintas histologías atendiendo a los tres dígitos y nos queda del modo siguiente.

Tabla 10. Distribución de casos según tipo histológico cie-03

Tipo Histológico	Frecuencia	Porcentaje
Neoplasias SAI	1	,4
N epiteliales SAI	4	1,7
N células escamosas	211	92,1
Papilomas y carcinomas c transicionales	1	,4
Adenomas y adenocarcinomas	4	1,7
N mucoepidermoides	2	,9
Sarcomas y N tejidos blandos SAI	1	,4
N complejas mixtas del estroma	1	,4
Linfomas malignos SAI o difusos	3	1,3
Tumores células plasmáticas	1	,4
Total	229	100,0

Tabla 11. Distribución de casos agrupados por histológicos

TIPO HISTOLOGICO	Frecuencia	Porcentaje
N.células escamosas	211	92,1
Otras histologías	18	7,9
Total	229	100,0

De nuevo comprobamos lo anterior; es decir una gran centralización en una forma, Neoplasia de células escamosas y una gran dispersión en el resto.

Ante esta situación hemos preferido realizar dos grupos, en uno de ellos se ha incluido la forma histológica más abundante, y en un segundo grupo se han incluido el resto de presentaciones a las que hemos denominado “otras histologías”.

La histología nos ha quedado así neoplasia de células escamosas con 211 casos de un total de 229 que representa un 92,1%, frente a otras histologías 7,9 %.

EXTENSIÓN TUMORAL

En, el momento del diagnóstico, el 6,1 % de los casos (14 pacientes), se encontraban en extensión diseminada, le seguían en frecuencia los tumores con extensión localizadas presentándose en un 29,7% (68 pacientes).

Un 63,3 % de los tumores al diagnóstico estaban con una extensión regional (145casos).

Tabla 12. Distribución del estadio al diagnóstico

EXTENSION TUMORAL	Frecuencia	Porcentaje
Localizado	68	29,7
Regional	145	63,3
Diseminado	14	6,1
Desconocido	2	,9
Total	229	100,0

TRATAMIENTOS REALIZADOS

Se procederá a describir los diferentes actos terapéuticos utilizados para tratar la neoplasia que nos ocupa durante el período de estudio, para posteriormente irlos desglosando en función de la secuencia temporal a la que fueron impartidos.

Tabla 13. Secuencia terapeutica

	Frecuencia	Porcentaje
Sin tratamiento	7	3,1%
Solo Cirugía	36	15,7%
Solo Radioterapia	31	13,5%
Solo Quimioterapia	22	9,6%
Solo Paliativos	12	5,2%
Cirugía mas Radioterapia	47	20,5%

	Frecuencia	Porcentaje
Cirugía mas Quimioterapia	2	0,9%
Cirugía mas Paliativos	2	0,9%
Radioterapia más Cirugía	1	0,4%
Radioterapia más Quimioterapia	11	4,8%
Quimioterapia más Cirugía	2	0,9%
Quimioterapia mas Radioterapia	32	14,0%
Quimioterapia más Paliativos	1	0,1%
Quimioterapia más Desconocido	12	0,9%
Hormonoterapia más Radioterapia	1	0,1%
Hormonoterapia más Paliativos	1	0,1%
Hormonoterapia más Desconocido	2	0,1%
Cirugía más Cirugía más Desconocido	1	0,1%
Cirugía más Radioterapia más Desconocidos	1	0,1%
Cirugía más TMO más Desconocido	3	0,2%
Cirugía más Quimioterapia más Inmunoterapia	1	0,1%
Cirugía más Quimioterapia más Desconocido	5	0,4%
Radioterapia más TMO Más desconocido	1	0,1%
Quimioterapia más Cirugía más TMO	1	0,1%
Quimioterapia más Cirugía más Quimioterapia	4	0,3%
Quimioterapia más Cirugía más otras Terapias	1	0,1%
Quimioterapia más Radioterapia más Desconocido	1	0,1%

	Frecuencia	Porcentaje
Total	229	100,0%

En los tratamientos realizados destacan los que se ha realizado tratamiento combinado quirúrgico más radioterapia (20,5%) seguido de tratamiento quirúrgico (15,7%) y a continuación con una cifra muy parecida a los que se les ha efectuado tratamiento combinado de quimioterapia y radioterapia (14,0%) y radioterapia sola(13,5%). El resto de los gestos terapéuticos son sensiblemente inferiores.

Tabla 14. Distribución de la secuencia de tratamientos

TRATAMIENTOS	FRECUENCIA	PORCENTAJEen %
Cirugia	36	15,7
Radioterapia	31	13,5
Qimioterapia	22	9,6
Paliativos	12	5,2
Cirugia + Radiot	47	20,5
Radioterapia+Quimiot	11	4,8
Otros tratamientos	70	30,6
Total	229	100,0

Para facilitar el análisis de los resultados se unieron los tratamientos en los grupos más frecuentes, todos aquellos que superan el 4%, como se muestran a continuación.

De un total de 229 pacientes. Si agrupamos los tratamientos en monodisciplinar y multidisciplinar apreciamos: se realizo solo cirugía a 36 (15,7%), radioterapia a 31(13,5%), quimioterapia a 22 (9,6%), paliativos a 12 (5,2%). Se empleo doble terapia en Cirugia mas Radioterapia a 47 (20,5%), Radioterapia + quimioterapia en 11 (4,8%)., y Otros tratamientos 70 (30,6%)

DEMORA DEL TRATAMIENTO

El 65,9% de los pacientes comenzaron su tratamiento antes de transcurridos 40 días desde que fueron diagnosticados. El 34,1% de las pacientes iniciaron su tratamiento pasados los 40 días desde que se efectuó el diagnóstico de su patología tumoral.

Tabla 15. 11. Demora en el tratamiento

DEMORA	Frecuencia	Porcentaje
< 40 días	151	65,9
40 y más días	78	34,1
Total	229	100,0

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

El 95,6% de los pacientes (219), no presentaron tumores primarios múltiples (TPM), mientras que un 4,4% (10) sí lo hicieron, enmarcándose en la categoría de "TPM verdadero.

Tabla 16. distribución tumores primarios múltiples

	Frecuencia	Porcentaje
No TPM	219	95,6%
Si TPM	10	4,4%

Total	229	100,0%
--------------	------------	---------------

EDAD Y SEXO

Se ha establecido la relación entre la edad media agrupada en < 60 años y 60 y más años con el sexo y hemos visto que no hay diferencias estadísticamente significativas $p>0,05$.

De un total de 105 sujetos menores de 60 años 94 eran varones (46,3%) y 11 mujeres (42,3%).

Los mayores de 60 y mas años eran 124 que correspondían 109 a varones (53,7%) y 15 mujeres (57,7%)

Tabla 17. Distribución por grupos de edad y según el sexo

	<60 años	≥ 60 años	Total
Varón	94	109	203
	46,3%	53,7%	74,0%
Mujer	11	15	26
	42,3%	57,7%	26,0%
Total	105	124	229
	88,6%	11,4%	100,0%

EDAD E HISTOLOGÍA

Si analizamos la distribución histológica de los diferentes tipos de cáncer de base de lengua con la edad, se observa que las neoplasias de células escamosas son las más frecuentes tanto en sujetos mayores de 60 años (113) como en los menores de 60 años (98) frente a otras histologías.

Al comparar la edad con la histología vemos que las diferencias encontradas pueden deberse al azar ($p>0,05$).

Tabla 18. Distribución por grupos de edad e histología

	<60 años	≥ 60 años	Total
Neoplasia Células Escamosas	98	113	211
	93,3%	91,1%	92,1%
Otras Histologías	7	11	18
	6,7%	8,9%	7,9%
Total	105	124	229
	45,9%	54,1%	100,0%

EDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL

Al contrastar edad y la extensión tumoral vemos que las diferencias encontradas pueden deberse al azar ($p>0,05$).

Las formas localizadas fueron de 42,6% en los menores de 60 años y 57,4 % en los mayores de 60 años

Por el contrario los tumores que en el momento del diagnóstico se encontraban en extensión diseminada fueron de 64,3%, en los pacientes menores de 60 años y 35,7% en los mayores de 60 años.

Tabla 19. Distribución por grupos de edad y extension tumoral

	<60 años	≥ 60 años	Total
Localizado	29	39	68
	42,6%	57,4%	100,0%
Regional	67	78	145
	46,2%	53,8%	100,0%
Diseminado	9	5	14
	64,3%	35,7%	100,0%
Desconocido	0	2	2
	0%	1,6%	100,0%
Total	105	124	229

EDAD Y ACTITUD TERAPEUTICA

Tras analizar la relación existente entre la edad y los tratamientos vemos que las diferencias observadas no son estadísticamente significativa ($p>0,05$).

En cuanto a la relación entre el tipo de tratamiento y la edad apreciamos que los menores de 60 años la terapia mas frecuente fue Otros tto con u 47,1%%, mientras que los mayores de 60 años el tratamiento mas empleado fueron los tratamientos Paliativos (75%)

Tabla 20. Distribución por grupos de edad y actitud terapéutica

TRATAMIENTOS	< 60 AÑOS recuento en %		> 60 AÑOS recuento en %	
Cirugia	16	44,4%	20	55,6%
Radioterapia	14	45,2%	17	54,8%
Quimioterapia	10	45,5%	12	54,5%
Paliativos	3	25,0%	9	75,0%
Cirugia + Radioterapia	22	46,8%	25	53,2%
Radioterapia + Quimiot	7	63,6%	4	36,4%
Otros tratamientos	33	47,1%	37	52,9%

EDAD Y RETRASO EN EL TRATAMIENTO

La demora terapéutica no ha presentado diferencias estadísticamente significativas al intentar encontrar alguna asociación entre ella y los diferentes gestos terapéuticos.

En las series estudiadas <60 años y 60 y más años, vemos que la demora para iniciar tratamiento es menor de 40 días (60,0%) vs.40,0% y (71,0%) vs. 29,0% respectivamente en los que el retraso fue superior a los 40 días.(p> 0.05)

Tabla 21. Distribución por grupos de edad y demora en el tratamiento

	< 40 días	≥ 40 días	Total
<60 años	63	42	105
	60,0%	40,0%	100,0%
≥ 60 años	88	36	124
	71,0%	29,0%	100,0%
Total	151	78	229
	65,9%	34,1%	100,0%

EDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

En nuestra serie la prevalencia de tumor primario múltiples se presenta en mayor proporción en el grupo etario de 60 y más años, 10 casos (100%) frente a 0 casos en los menores de 60 años.

Al analizar los tumores primarios múltiples en relación con la edad vemos que las diferencias observadas se deben al azar ($p>0,05$), en cualquier caso esta diferencia encontrada debemos valorarla con mucha cautela ya que en una casilla encontramos un cero.

Tabla 22. Distribución por grupos de edad y tumores primarios multiples

	<60 años	≥ 60 años	Total
No TPM	105	114	219
	47,9%	52,1%	100,0%
TPM	0	10	10
	0,0%	100,0%	100,0%
Total	105	114	219

	47,9%	52,1%	100,0%
--	--------------	--------------	---------------

SEXO E HISTOLOGÍA

Si relacionamos la distribución histológica de los diferentes tipos de cáncer de base de lengua con el sexo, apreciamos que, los tumores de células escamosas son los que tienen mayor incidencia en ambos sexos, pero la incidencia es superior en hombres encontrando de un total de 203 casos 189 de células escamosas que representa el 92,1% del total mientras que en las mujeres solo se encontraron 26 casos de los cuales 22 fueron de células escamosas que representan el 7,9% del total, a pesar de estos datos las diferencias se han debido al azar ($p>0.05$)

Tabla 23. Distribución según el sexo para cada tipo histológico

Histología	Varón	Mujer	Total
N. Células Escamosas	189	22	211
	89,6%	10,4%	100,0%
Otras Histologías	14	4	18
	77,8%	22,2%	100,0%
Total	203	26	229
	92,1%	7,9%	100,0%

SEXO Y EXTENSIÓN TUMORAL

La extensión tumoral más usual se ha correspondido con la regional con un total de 145 casos de los que 131 (90,3%) aparecen en varones y 14 (9,7%) en

mujeres, hecho este que es coherente, ya que existen mas pacientes varones.
No se han detectado diferencias estadísticamente significativas ($p>0.05$)

TABLA 24. DISTRIBUCIÓN SEGÚN EL SEXO Y ESTADIO AL DIAGNOSTICO

	Varón	Mujer	Total
Localizado	58	10	68
	85,3%	14,7%	100,0%
Regional	131	14	145
	90,3%	9,7%	100,0%
Diseminado	13	1	14
	92,9%	7,1%	100,0%
Desconocido	1	1	2
	50,0%	50,0%	100,0%
Total	203	26	229
	88,6%	11,4%	100,0%

SEXO Y TRATAMIENTO IMPARTIDO

Todos los tratamientos son más frecuentes en el varón que en la mujer. La serie más numerosa es la de otros tratamientos con 104 casos en el varón y 13 casos en mujeres.

El tratamiento mas empleado fue la Rx en el varón con un 96,8% mientras que en la mujer fue Cx y Paliativos 16,7%

Después de calcular la relación existente entre los distintos tratamientos agrupados y el sexo, vemos que las diferencias encontradas se deben al azar ($p>0,05$).

Tabla 25. Distribución según el sexo y actitud terapeutica

	Varon	Mujer	Total
Cirugia	30	6	36
	83,3%	16,7%	100,0%
Radioterapia	30	1	658
	96,8%	3,2%	100,0%
Quimioterapia	19	3	22
	86,4%	13,6%	100,0%
Paliativos	10	2	12
	83,3%	16,7%	100,0%
Cirugia + Raditerapia	42	5	47
	89,4%	10,5%	100%
Radioterapia + Quimioterapia	10	1	11
	90,9%	9,1%	100,0%
Otros Tratamientos	104	13	117
	88,9%	11,1%	100,0%

SEXO Y RETRASO EN EL TRATAMIENTO

En los varones, el mayor porcentaje (91,0%) tienen una demora al inicio de tratamiento igual o mayor de 40 días vs 87,4% que presentan una demora al inicio del tratamiento menor de 40 días. Por el contrario en el sexo femenino la demora al inicio de tratamiento menor de 40 días representa el mayor porcentaje 12,6% vs. 9,0%.

Al analizar el retraso al inicio del tratamiento en relación con el sexo, vemos que la diferencias no son estadísticamente significativas ($p>0,05$)

Tabla 26. Distribución según el sexo y demora en el tratamiento

	Varón	Mujer	Total
< 40 días	132	19	151
	87,4%	12,6%	100,0%
≥ 40 días	71	7	78
	91,0%	9,0%	100,0%
Total	203	26	229
	88,6%	11,4%	100,0%

SEXO Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Si relacionamos los tumores primarios múltiples con el sexo, las diferencias encontradas no son estadísticamente significativas ($p>0,05$). De los 10 casos de nuestra serie que presentaban tumores primarios múltiple, 8 (80,0%) eran varones y 2 casos (20,0%) eran mujeres.

Tabla 27. Distribución según el sexo y tumores primarios multiples

	Varón	Mujer	Total
No TPM	195	24	219
	89,0%	11,0%	100,0%
Si TPM	8	2	10
	80,0%	20,0%	100,0%
Total	203	26	229
	88,6%	11,4%	100,0%

HISTOLOGÍA

HISTOLOGÍA Y EXTENSIÓN TUMORAL

Las diferencias observadas al relacionar la agrupación histológica con la extensión tumoral son estadísticamente significativas ($p < 0,05$).

El tipo de histología en nuestra serie de 229 casos que aparece con mayor frecuencia es el Carcinoma de células escamosas con 211 casos, de los que 61 son tumores localizados, 138 regionales y aparecen 11 diseminados. La forma de presentación más frecuente de todos los tipos histológicos es Regional

Tabla 28. Distribución histologica dependiendo del estadio al diagnostico.

	Localizado	Regional	Diseminado	Desconocido	Total
Neoplasia Células Escamosas	61	138	11	1	211
	28,9%	65,4%	5,2%	0,5%	100,0%
Otras Histologías	7	7	3	1	18
	38,9%	38,9%	16,7%	5,6%	100,0%
Total	68	145	14	2	229
	29,7%	63,3%	6,1%	0,9%	100,0%

HISTOLOGÍA Y TRATAMIENTOS

Dentro de los tratamientos el más prevalente son los otros tratamientos que se aplican en 62 casos (88,6%) seguido de Cirugía mas radioterapia con 44 casos (93,6%) perteneciendo al grupo histológico de células

Las diferencias encontradas al analizar los distintos grupos histológicos con los distintos tipos de tratamientos pueden deberse al azar ($p > 0,05$).

Tabla 29. Distribución histologica según la actitud terapeutica

Tratamientos	N. Celulas escamosas		Otras	Histologias
	Casos	%	Casos	%
Cirugia	35	97,2	1	2,8
Radioterapia	30	96,8	1	3,2
Quimioterapia	18	81,8	4	18,2
Paliativos	12	100,0	0	0,0
Cirugia + Radioterapia	44	93,6	3	6,4
Radioterapia + Quimiot	10	90,9	1	9,1
Otros Tratamientos	62	88,6	8	11,4

HISTOLOGÍA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

La demora al inicio del tratamiento en relación con los distintos grupos histológicos no muestran diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$).

Si observamos la Tabla adjunta, todos los tumores sin excepción tienen una demora de inicio de tratamiento menor de 40 días que llega a sumar el 65,9% de todos los casos.

Tabla 30. Distribución histológica y demora en el tratamiento

	< 40 días	≥ 40 días	Total
Neoplasia Células Escamosas	137	74	211
	64,9%	35,1%	100,0%
Otras Histologías	14	4	18
	77,8%	22,2%	100,0%
Total	151	78	229
	65,9%	34,1%	100,0%

HISTOLOGÍA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Las diferencias observadas al relacionar la histología con los tumores primarios múltiples pueden deberse al azar ($p>0,05$).

De todos los tumores primarios múltiples que observamos en nuestra serie que son 10, la histología tumoral que se asocia más frecuentemente a un tumor primario múltiple es el Carcinoma de células escamosas con 8 casos, seguido de la neoplasia maligna que denominamos otras histologías con 2 casos.

Tabla 31. Distribución histologica y tumores primarios multiples

	No TPM	Si TPM	Total
Neoplasia Células Escamosas	203	8	211
	96,2%	3,8%	100,0%
Otras Histologías	16	2	18
	88,9%	11,1%	100,0%
Total	219	10	229
	95,6%	4,4%	100,0%

EXTENSIÓN TUMORAL Y TRATAMIENTO

Para los tumores localizados, la cirugía fue la opción terapéutica elegida (58,3%) seguida de radioterapia (38,7%) y de cirugía + radioterapia (34,0%). Si el tumor se extiende a nivel regional la primera elección pasa a ser otros tratamientos (72,9%) seguida por radioterapia + quimioterapia (72,7%). Para los tumores diseminados, la primera opción fueron los paliativos (33,3%) seguida de quimioterapia (18,2%). Estas diferencias se presentan como estadísticamente significativas ($p < 0,001$)

Tabla 32. Distribución según el estadio al diagnóstico y tratamiento

	Cirugia	Radiot	Quimiot	Paliativo s	Cirug+R aotp	Radiot+ Quimiot	Otros	Total
Localiza	21	12	3	0	16	2	14	68
	58,3%	38,7%	13,6%	0,0%	34,0%	18,2%	20,0%	29,7%
Regional	14	19	15	7	31	8	51	145
	38,9%	61,3%	68,8%	58,3%	66,0%	72,7%	72,9%	63,3%
Disemin	1	0	4	4	0	1	4	14
	2,8%	0,0%	18,2%	33,3%	0,0%	9,1 %	5,7%	6,1%
Descono	0	0	0	1	0	0	1	2
	0,0%	0,0%	0,0%	8,3%	0,0%	0,0%	1,4%	0,9%
Total	36	31	22	12	47	11	70	229
	100,0%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%	100,00%

EXTENSIÓN TUMORAL Y RETRASO EN EL TRATAMIENTO

Al relacionar la extensión tumoral del cáncer de base de lengua de nuestra serie con la demora al inicio del tratamiento de dicho cáncer, vemos que las diferencias observadas no son estadísticamente significativas ($p>0,05$). Todas las diferentes extensiones tumorales diagnosticadas tienen una demora menor de 40 días en el inicio del tratamiento mayoritariamente.

La extensión tumoral que con mayor frecuencia aparece en nuestra serie es el carcinoma regional con 145 casos de los que 94 (64,8%) tienen una demora al

inicio del tratamiento menor de 40 días y 51 (35,2%) tienen una demora mayor o igual a 40 días.

Tabla 33. Extensión tumoral y retraso

	< 40 días	≥ 40 días	Total
Localizado	44	24	68
	64,7%	35,3%	100,0%
Regional	94	51	145
	64,8%	35,2%	100,0%
Diseminado	11	3	14
	78,6%	21,4%	100,0%
Desconocido	2	0	2
	100,0%	0,0%	100,0%
Total	151	78	229
	65,9%	34,1%	100,0%

EXTENSIÓN TUMORAL Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Si relacionamos la extensión tumoral con los tumores primarios múltiples que vemos en nuestra serie, las diferencias observadas no son estadísticamente significativas ($p>0,05$).

La extensión tumoral que se asocia con mayor frecuencia a la presentación de tumores primarios múltiples es la extensión regional con 5 casos de un total de 10 casos en toda la serie.

Tabla 34. Extensión tumoral y tumores primarios múltiples

	No TPM	Si TPM	Total
Localizado	64	4	68
	94,1%	5,9%	100,0%
Regional	140	5	145
	96,6%	3,4%	100,0%
Diseminado	13	1	14
	92,9%	7,1%	100,0%
Desconocido	2	0	2
	100,0%	0,0%	100,0%
Total	219	10	229
	95,6%	4,4%	100,0%

TRATAMIENTOS Y DEMORA

Un 65,9% de los pacientes fue tratado dentro de los 40 días posteriores al diagnóstico, mientras que el 34,1% sufrieron una demora de 40 días o más.

Dado que la mitad de los pacientes han sido tratados en los primeros 40 días y en la Comunidad de Madrid existe el compromiso político de que no haya más de 30 días desde el diagnóstico al tratamiento, decidimos usar ese punto de corte (40 días de retraso) dando 10 días más de margen de confianza al mes fijado por el gobierno regional, y así este retraso en el tratamiento se relaciona con el resto de variables a través de la variable “demora mayor o menor de 40 días” como se explica en sujetos y métodos.

No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los sexos al analizar la demora en el tratamiento ($p>0,05$).

Tabla 35 Tratamientos empleados y demora

Tratamientos	< 40 días	> 40 días	Total
Cirugia	23	13	36
	63,9%	36,1%	100,00%
Radioterapia	19	12	31
	61,3%	38,7%	100,00%
Quimioterapia	14	8	22
	63,6%	36,4%	100,00%
Paliativos	10	2	12
	83,3%	16,7%	100,00%
Cirugia + Radiot	29	18	47
	61,7%	38,3%	100,00%
Radiot + Quimiot	7	4	11
	63,6%	36,4%	100,00%
Otros Tto	49	21	70
	70,0%	30,0%	100,00%
Total	151	78	229
	65,9%	34,1%	100,00%

TRATAMIENTOS Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Los diferentes tratamientos recibidos en lo tumores primarios múltiples de los 10 pacientes que figuran en nuestra serie fueron en primer lugar Paliativos que se emplearon en (16,7%).

Los siguientes tratamientos en frecuencia fueron Quimioterapia (9,1%), Radioterapia (6,5%), y y es la cirugía + radioterapia con tan solo un 2,1% de los pacientes el tratamiento menos empleado.

Si analizamos la relación entre tratamiento y tumores primarios múltiples vemos que las diferencias no son estadísticamente significativas ($p>0,05$)

Tabla 36. Tratamientos y tumores primarios múltiples

Tratamientos	No T P M	Si T P M	Total
Cirugia	35	1	36
	97,2%	2,8%	100,00%
Radioterapia	29	2	31
	93,5%	6,5%	100,00%
Quimioterapia	20	2	22
	90,9%	9,1%	100,00%
Paliativos	10	2	12
	83,3%	16,7%	100,00%
Cirugia + Radiot	46	1	47
	97,9%	2,1%	100,00%
Radiot +Quimiot	11	0	11
	100,00%	0,0%	100,00%
Otros	68	2	70
	97,1%	2,9%	100,00%
Total	219	10	229
	95,6%	4,4%	100,00%

DEMORA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Del total de tumores primarios múltiples, el 3,3% tienen una demora al inicio de tratamiento menor de 40 días vs 6,4% cuya demora supera los 40 días.

Las diferencias encontradas al analizar los tratamientos empleados y la demora al inicio de tratamiento pueden deberse al azar ($p>0,05$).

Tabla 37. Demora y tumores primarios múltiples

	< 40 días	≥ 40 días	Total
No TPM	146	73	219
	96,7%	93,6%	100,0%
Si TPM	5	5	10
	3,3%	6,4%	100,0%
Total	151	78	229
	65,9%	34,1%	100,0%

MORTALIDAD

En primer lugar se hará una descripción de las causas de muerte, para a continuación relacionar esta variable con el resto de las analizadas hasta el momento, y poder así posteriormente realizar el estudio de supervivencia en el que se tendrá en cuenta la muerte debida a la progresión tumoral (Supervivencia específica).

Durante el periodo de estudio se han mantenido vivos 81 pacientes diagnosticados de cáncer de BASE DE LENGUA y han fallecido 148 cuyas causas se distribuyen de la siguiente forma: 140 casos fallecen por progresión

del tumor suponiendo un 61,1% de los fallecimientos , 5 por complicaciones clínicas y 3 casos han fallecido por causas no relacionadas con la neoplasia.

La tasa de mortalidad encontrada en nuestra población, ha sido del 64,6%.

De acuerdo con la reflexión anterior la población quedaría como se especifica en la Tabla.

Tabla 38. Distribución de la mortalidad

	Frecuencia	Porcentaje
Vivo	81	35,4%
Progresión tumoral	140	61,1%
Complicaciones clínicas	5	2,2%
Desconocida	3	1,3%
Total	229	100,0%

MORTALIDAD Y EDAD

Las diferencias encontradas entre la causa de muerte y la edad agrupada en menores de 60 y mayor o igual a 60 años no es estadísticamente significativa ($p>0,05$).

El número de pacientes diagnosticados de cáncer de Base de Lengua a lo largo del periodo de estudio que están vivos, pertenecen más frecuentemente al grupo de edad menor de 60 años, 45 (55,6%). Si analizamos las distintas causas de muerte reflejadas en nuestro estudio, todas ellas presentan mayor frecuencia en pacientes de 60 y más años, excepto los de origen desconocido

Tabla 39. Mortalidad por grupos de edad

	<60 años	≥ 60 años	Total
Vivo	45	36	81
	55,6%	44,4%	100,0%
Progresión tumoral	56	84	140
	40,0%	60,0%	100,0%
Complicaciones clínicas	2	3	5
	40,0%	60,0%	100,0%
Desconocida	2	1	3
	66,7%	33,3%	100,0%
Total	105	124	229
	45,9%	54,1%	100,0%

MORTALIDAD Y SEXO

De todos los sujetos que están vivos a lo largo del periodo de estudio, el 81,5% (66 casos) son varones, frente al 18,5% (15 casos) que son mujeres. Todas las causas de muerte son más frecuentes en el varón.

Del total de fallecidos por la progresión de su tumor (140), 130 (92,9%) fueron hombres, y 10 (7,1%) fueron mujeres.

Si analizamos las diferentes causas de muerte en función del sexo, vemos que las diferencias encontradas pueden deberse al azar, ($p > 0,05$). Resulta un tanto chocante que las diferencias por genero mas progresión tumoral no sean estadísticamente significativas si bien es cierto que el valor de “p” encontrado esta muy próximo a la significación ($p = 0,061$)

Tabla 40.Mortalidad según el sexo

	Varón	Mujer	Total
Vivo	66	15	81
	81,5%	18,5%	100,0%
Progresión tumoral	130	10	140
	92,9%	7,1%	100,0%
Complicaciones clínicas	4	1	5
	80,0%	20,0%	100,0%
Desconocidas	3	0	3
	100,0%	0,0%	100,0%
Total			

MORTALIDAD E HISTOLOGÍA

La neoplasia de células escamosas presenta el mayor número de sujetos vivos 69 (32,7%) frente a 142 sujetos fallecidos con este diagnóstico a lo largo de todo nuestro periodo de estudio. Si consideramos las causas de muerte en todas las histologías, la progresión tumoral es la protagonista de la mortalidad, con 140 casos de todos los tumores en toda la serie encontrados en nuestra serie

Se han detectado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$), hecho este muy coherente dado el gran numero de tumores con esta histología

Tabla 41. Mortalidad y grupos histologicos

	Vivo	Progresión tumoral	Otra causa no relacionada	Desconocida	Total
Neoplasia Células Escamosas	69	134	5	3	211
	32,7%	63,5%	2,4%	1,4%	100,0%
Otras Histologías	12	6	0	0	18
	66,7%	33,3%	0,0%	0,0%	100,0%
Total	81	140	5	3	229
	35,4%	61,1%	2,2%	1,3%	100,0%

MORTALIDAD Y EXTENSIÓN TUMORAL

En la Tabla adjunta se observa que la extensión tumoral regional es la que presentan con mayor frecuencia los individuos vivos de nuestra serie (58,0%).

Al igual que en el apartado anterior, de todas las causas de muerte que tenemos diferenciadas, la extensión por progresión tumoral del tumor de base de lengua es la que se presenta con mayor frecuencia (67,1%).

No habiéndose detectado diferencias estadísticamente significativas ($p>0,05$)

Tabla 42. Mortalidad y extensión tumoral

	Localizado	Regional	Diseminado	Desconocido	Total
Vivo	28	47	6	0	81
	34,6%	58,0%	7,4%	0,0%	100,0%
Progresión tumoral	36	94	8	2	140
	25,7%	67,1%	5,7%	1,4%	100,0%
Otra causa no relacionada	3	2	0	0	5
	60,0%	40,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Desconocida	1	2	0	0	3
	33,3%	66,7%	0,0%	0,0%	100,0%
Total	68	145	14	2	229
	29,7%	63,3%	6,1%	0,9%	100,0%

MORTALIDAD Y TRATAMIENTOS

Si analizamos de forma individual las diferentes causas de muerte, vemos que en todas ellas el tratamiento aplicado con mayor frecuencia son los Cirugía mas Radioterapia (21). Y de igual modo si analizamos los individuos vivos de nuestra serie también observamos que el tratamiento aplicado con un mayor porcentaje es el mencionado.

Tabla 43. Mortalidad y actitud terapéutica.

	Vivo	Progresión tumoral	Complicaciones clínicas	No relacionadas con el tumor	Total
Cirugía	16	19	0	1	36
	44,4%	52,8%	0%	2,8%	100,0%
Solo Rx	14	13	4	0	31
	45,2%	41,9%	12,9%	0,0%	100,0%
Quimioterapia	5	16	1	0	22
	22,7%	72,7%	4,5%	0,0%	100,0%
Paliativos	3	16	0	0	19
	15,8%	84,2%	0,0%	0,0%	100,0%
Cx + Rx	21	26	0	0	47
	44,7%	55,3%	0,0%	0,0%	100,0%
Quim + Radiot	9	22	0	1	32
	28,1%	68,8%	0%	3,1%	100,0%
Otros tto	13	24	0	1	38
	34,2	63,2	0	2,6	100,0%
Total	81	140	5	3	229
	35,4%	61,1%	2,2%	1,3%	100,0%

De los pacientes que se sometieron a cirugía como tratamiento único, 44,4% permanecieron vivos transcurridos los 19 años del estudio. El 52,8% fallecieron por la progresión tumoral, y el resto por motivos ajenos al desarrollo del tumor lingual. Los datos correspondientes a los pacientes sometidos a radioterapia muestran una mayor mortalidad debida a la progresión tumoral

(41,9%) y un menor porcentaje de pacientes que sobreviven al final del estudio (55,8%).

Los pacientes tratados mediante quimioterapia nos ofrecen resultados casi tan pobres como los observados en aquellos a los que se trató mediante cuidados paliativos: 22,7% y 15,8% de vivos y 72,7% y 84,2% de fallecidos por progresión tumoral, respectivamente.

Por tanto, las mayores tasas de letalidad las encontramos entre los pacientes tratados que recibieron cuidados paliativos (84,2%) seguidos muy de cerca por aquellos que fueron tratados mediante quimioterapia (72,7%), siendo la menor con diferencia la observada en aquellos pacientes que fueron tratados exclusivamente mediante radioterapia (41,9%)

MORTALIDAD Y DEMORA

De todos los sujetos vivos analizados, el 61,7% (50) sufrió una demora inferior a 40 días en el inicio del tratamiento, y el 38,3% (31) mas de 40 y más días.

Si valoramos la mortalidad, la que presenta mayor porcentaje es la progresión tumoral y de todos ellos el 68,6% de los casos (96 sujetos) tuvieron una demora inferior a 40 días en el inicio del tratamiento vs. El 31,4% (44 sujetos) que iniciaron su tratamiento después de 40 días del diagnóstico.

No obstante las diferencias detectadas se han debido al azar. ($P > 0,05$)

Tabla 44.Mortalidad y demora

	< 40 días	≥ 40 días	Total
Vivo	50	31	81
	61,7%	38,3%	100,0%
Progresión tumoral	96	44	140
	68,6%	31,4%	100,0%
Otra causa no relacionada	3	2	5
	60,0%	40,0%	100,0%
Desconocida	2	1	3
	66,7%	33,3%	100,0%
Total	151	78	229
	65,9%	34,1%	100,0%

MORTALIDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Las diferencias encontradas si relacionamos estas dos variables, no son estadísticamente significativas ($p>0,05$).

La causa más frecuente de muerte que definimos como progresión tumoral, se asocia al mayor porcentaje de tumores primarios múltiples, 4 casos de los 5 totales en nuestra serie.

Tabla 45. Mortalidad y tumores primarios múltiples

	No TPM	Si TPM	Total
Vivo	76	5	81
	93,8%	6,2%	100,0%
Progresión tumoral	136	4	140
	97,1%	2,9%	100,0%
Otra causa no relacionada	4	1	5
	80,0%	20,0%	100,0%
Desconocía	3	0	3
	100,0%	0,0%	100,0%
Total	219	10	229
	95,6%	4,4%	100,0%

MORTALIDAD PREMATURA

La mortalidad encontrada durante el periodo de estudio ha sido de 64,7%, atribuibles a la progresión del tumor 56,8%, a complicaciones clínicas 4,4%

La mortalidad prematura se define como aquella muerte que se produce antes de los 30 días tras el tratamiento recibido. En nuestra población a lo largo de los 19 años la mortalidad prematura ha sido del 4,8% (11 casos)

Tabla 46. Muerte prematura

	Frecuencia	Porcentaje
0-30 días	11	4,8%
31 ó más días	218	95,2%
Total	229	100,0%

SUPERVIVENCIA

Entendemos por Supervivencia el tiempo desde la fecha del primer diagnostico, hasta el ultimo contacto con el paciente.

En nuestra población, entendiendo por población el total de pacientes con diagnostico de cáncer de Base de Lengua como se ha descrito en sujetos y métodos.

El estudio de la supervivencia pasa necesariamente por un análisis previo de las Tablas de mortalidad, cuyos resultados se muestran en la Tabla. WW

Conforme avanza el tiempo, disminuye el número de pacientes que van entrando en los diferentes intervalos. El número de sujetos que entran en cada uno de ellos dependerá del número de muertes y del número de “censuras” producidas en el intervalo anterior.

La probabilidad de supervivencia acumulada va aumentando conforme aumenta el tiempo. Ello no implica que los sujetos tengan más probabilidad de sobrevivir al final del periodo que al principio, sino que al haber más sujetos en los momentos iniciales probablemente por lógica habrá más cantidad de eventos (muertes), mientras que por el contrario, en los últimos intervalos, al entrar menos sujetos en los mismos y no haber ningún evento, la supervivencia para dichos intervalos es más próxima al 100%.

Nos interesa conocer el número de sujetos que, habiendo llegado vivos a un intervalo, continúen vivos en el siguiente, es decir, la probabilidad

condicionada de que estando vivo en el tiempo t , lo esté también en el tiempo $t+1$.

Así, al finalizar el primer año desde el diagnóstico, el 75% de los pacientes permanecieron con vida, a los 5 años el 34% y a los 10 años tan solo el 21%. TABLA 47.

Tabla 47. Supervivencia global del cáncer de base de lengua

Tiempo en años	Número que entra en el intervalo	% que sobrevive al final del intervalo
1	227	75,0%
2	145	50,0%
3	81	42,0%
4	54	37,0%
5	42	34,0%
6	32	31,0%
7	24	26,0%
8	12	21,0%
9	9	21,0%
10	7	21,0%

SUPERVIVENCIA GLOBAL

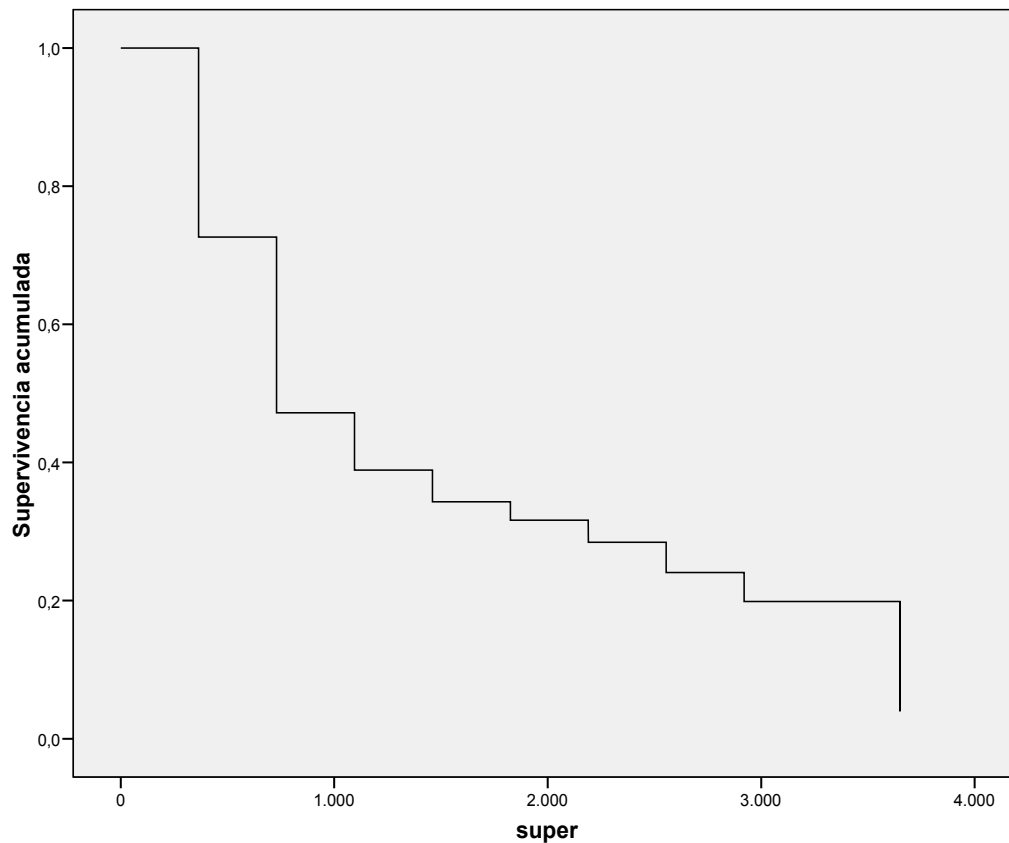


Gráfico 7. Supervivencia global

Se observa claramente como disminuye de un modo ostensible la supervivencia en el segundo y tercer año, dicho de otro modo la mortalidad es máxima en ese periodo, posteriormente y a partir del quinto año la mortalidad es menor porque sobreviven menos y va disminuyendo pero lo hace de un modo menos marcado, de hecho la curva es sensiblemente más suave.

 SUPERVIVENCIA Y EDAD

Los sujetos de 60 años y mas tienen una supervivencia sensiblemente mayor que si se diagnostica el tumor con menos de 60 años ó más (1800 vs 1187 días), no debiéndose al azar las diferencias encontradas ($p < 0.05$).

Tabla 48. Expectativa del tiempo de supervivencia por edad

EDAD MEDIA	ESTIMACION EN DIAS	1 Año en %	5 Años en %	10 Años en %
< 60 años	1800	78%	42%	24%
> 60 años	1187	75%	28%	17%

En el primer año, la supervivencia acumulada es similar en ambos grupos (78% y 75%), pero la diferencia se hace más manifiesta a los cinco años siendo favorable para los menores de 60 años (42%) y (28%) para los mayores de 60 años. Sin embargo, a los diez años las diferencias disminuyen entre ambos grupos menores de 60 años (24%) que para los mayores (17%).

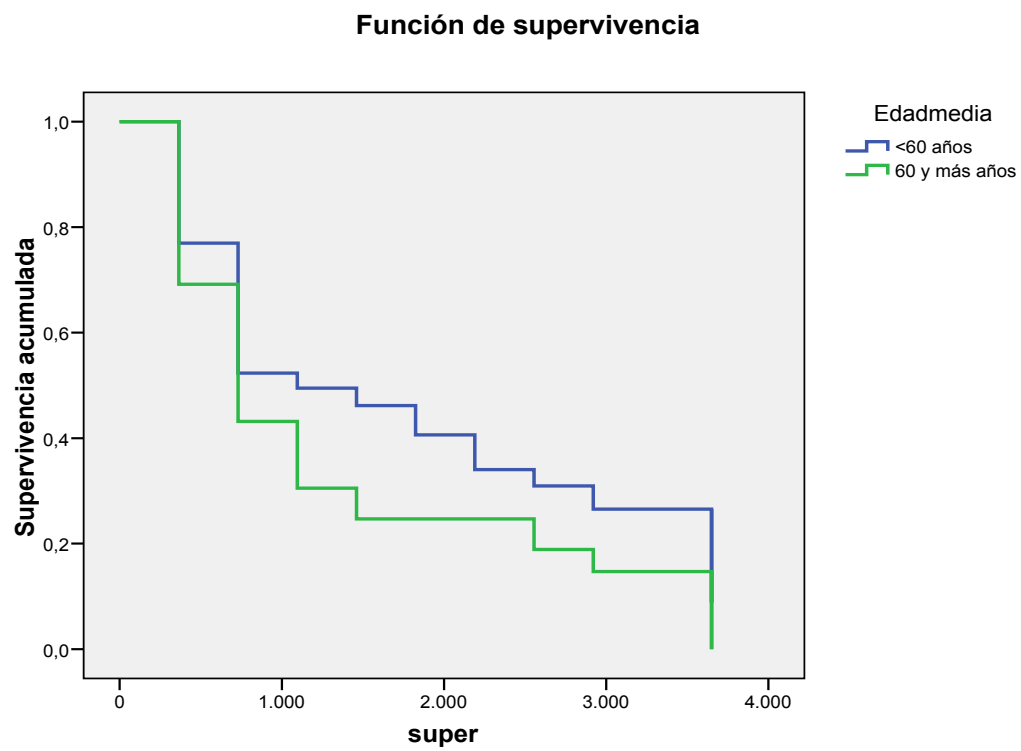


Gráfico 8. Supervivencia en menores y mayores de 60 años.

 SUPERVIVENCIA Y SEXO

La media de supervivencia ha sido de 1354 y 2511 días para varones y mujeres respectivamente.

Siendo estas diferencias estadísticamente significativas. ($p < 0.05$)

Tabla 49. Expectativa del tiempo de supervivencia por sexo

Genero	Estimacion en días	<u>1 Año en %</u>	<u>5 Años en %</u>	<u>10 Años en %</u>
Varón	1354	73%	31%	17%
Mujer	2511	88%	57%	57%

Si bien en el primer año la supervivencia acumulada es similar en ambos grupos (73% y 88%, respectivamente), a los cinco años es menos favorable para los hombres (31%) que para las mujeres (57%), acusándose más a los diez años (17% y 57%).

SUPERVIVENCIA Y SEXO

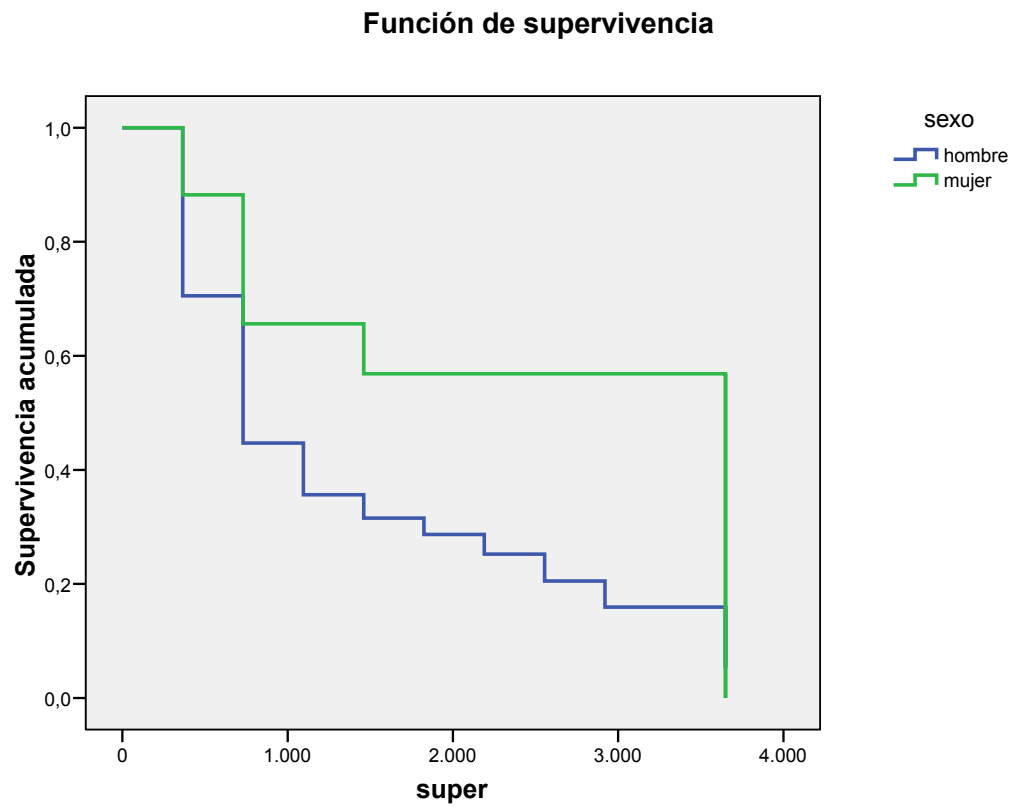


Gráfico 9 Supervivencia según el sexo

SUPERVIVENCIA E HISTOLOGIA

Histológicamente no se aprecian diferencias estadísticamente significativas aunque la diferencia en días sea de 152 ($p>0.05$)

Tabla 50. Expectativa del tiempo de supervivencia por histología

HISTOLOGIA	ESTIMACION EN DIAS	ESTIMACION EN PORCENTAJE		
		1 Año en %	5 Años en %	10 Años en %
Neoplasias de células escamosas	1414	72%	30%	19%
Otras histologías	1566	82%	58%	58%

La supervivencia acumulada al año fue similar para ambos grupos histológicos (72% y 82%, respectivamente), pero al comparar a los 5 años tienen peor pronóstico la histología de neoplasias de células escamosas (30% vs 58% otras histologías). A los 10 años las neoplasias de células escamosas presentaron un 19% de supervivencia acumulada, que contrastó con el 58% de las histologías restantes.

Función de supervivencia

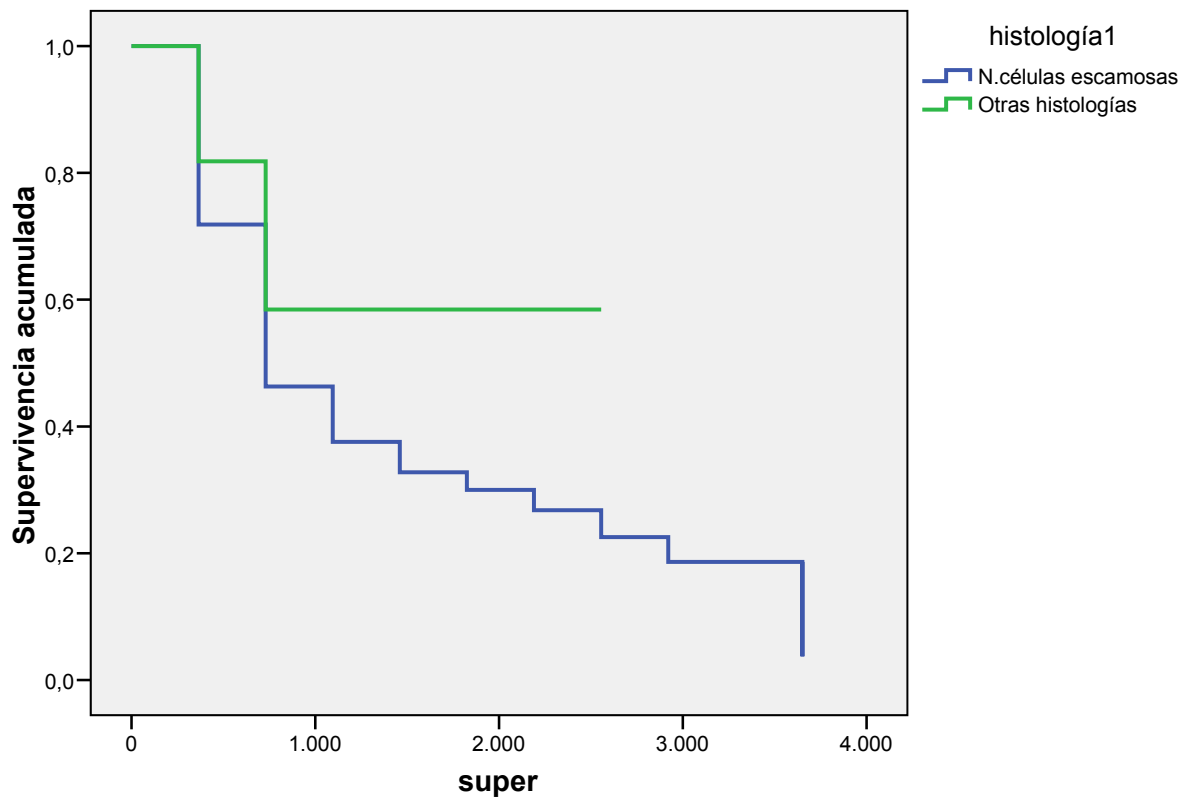


Gráfico 10. Supervivencia e histología

SUPERVIVENCIA Y EXTENSION TUMORAL

Como era lógico la expectativa de vida ha sido mayor en la extensión localizada con respecto al resto de extensiones. Los tres estadísticos empleados Log Rank, Tarone-Ware y Breslow indican que las diferencias no se deben al azar ($p < 0.001$).

Los resultados obtenidos muestran cómo la supervivencia disminuye a medida que aumenta la extensión. Así, son los tumores localizados los que alcanzan mayor supervivencia con una media de 2070 días, seguidos de los regionales con media de 1070 días, y a mayor distancia los diseminados que

presentan la menor supervivencia con una media de 892 días. Ya desde el primer año, se observan claras diferencias en la supervivencia acumulada entre los grupos (85%, 70% y 46%), y estas diferencias se irán marcando más a los cinco años (50%, 23% y 36%) y a los diez (33%, 12% y 0%).

Tabla 51. Expectativa del tiempo de supervivencia por extensión tumoral

EXTENSION TUMORAL	ESTIMACION EN DIAS	1 Año en %	5 Años en %	10 Años en %
Localizado	2070	85%	50%	33%
Regional	1070	70%	23%	12%
Diseminado	892	46%	36%	0%
Desconocido	303	50%	0%	0%

Nuestros resultados muestran como la supervivencia disminuye a medida que aumenta la extensión. Se ha podido detectar una diferencia en días entre la extensión localizada y la diseminada de 1208, siendo aún mayor si nos fijamos la expectativa de vida de los pacientes con extensión localizada y los que se han etiquetado como desconocido.

Función de supervivencia

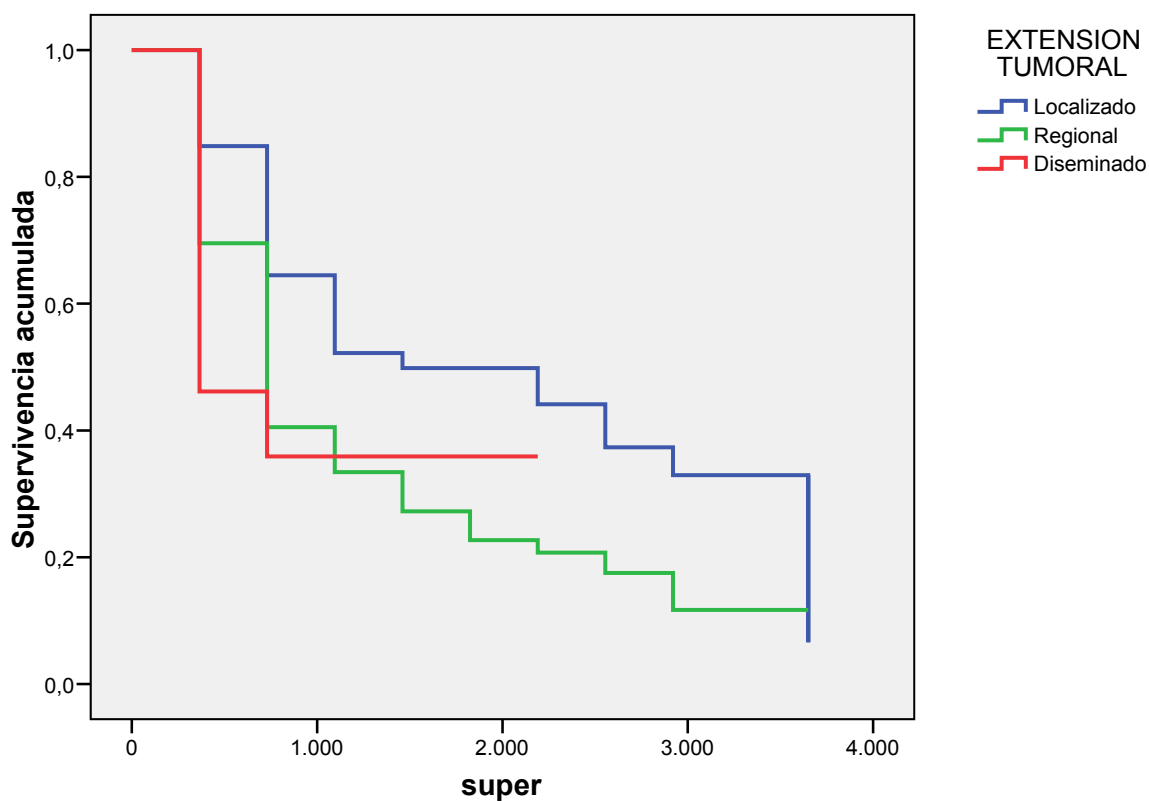


Gráfico 11. Supervivencia y extensión tumoral

SUPERVIVENCIA Y TRATAMIENTO

Resulta importante analizar cual es la influencia de los distintos tratamientos en la supervivencia de esta población, y hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) al comparar la supervivencia en función de los distintos tratamientos aplicados. Así, los pacientes tratados únicamente con cirugía presentan la supervivencia más elevada, de 2427 días de media. En este grupo de pacientes la supervivencia acumulada a los 5 años es de 56% y a los 10 años de 39%.

La segunda mejor tasa de supervivencia fue para el grupo de pacientes tratados con cirugía mas radioterapia, siendo la media de supervivencia de.

Los peores resultados los encontramos en los pacientes tratados con cuidados paliativos (265 días de supervivencia media) seguidos por los que recibieron radioterapia mas quimioterapia (488 días), con supervivencias acumuladas a los 5 años de 0% y 0%, respectivamente. Las combinaciones de tratamientos ofrecieron mejores resultados que se pueden ver en la Tabla 52.

Tabla 52. Expectativa del tiempo de supervivencia por tratamiento

TRATAMIENTOS	ESTIMACION EN DIAS	1 Año en %	5 Años en %	10 Años en %
Cirugia	2427	79%	56%	39%
Radioterapia	1250	85%	34%	23%**
Quimioterapia	917	38%	26%	16%
Paliativos	265	33%	0%	0%***
Cirugia + Radiot	2074			
Radiot + Quimio	488			
otros	1052			

** = a los 7 años; *** = a los dos años

Se han detectado diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) en los siguientes tratamientos con respecto a:

Cirugía:

Radioterapia (1250 vs 2427 días)

Quimioterapia (917 vs 2427 días)

Paliativos (265 vs 2427 días)

Cirugia + Radioterapia (2074 vs 2427 dias)

Función de supervivencia

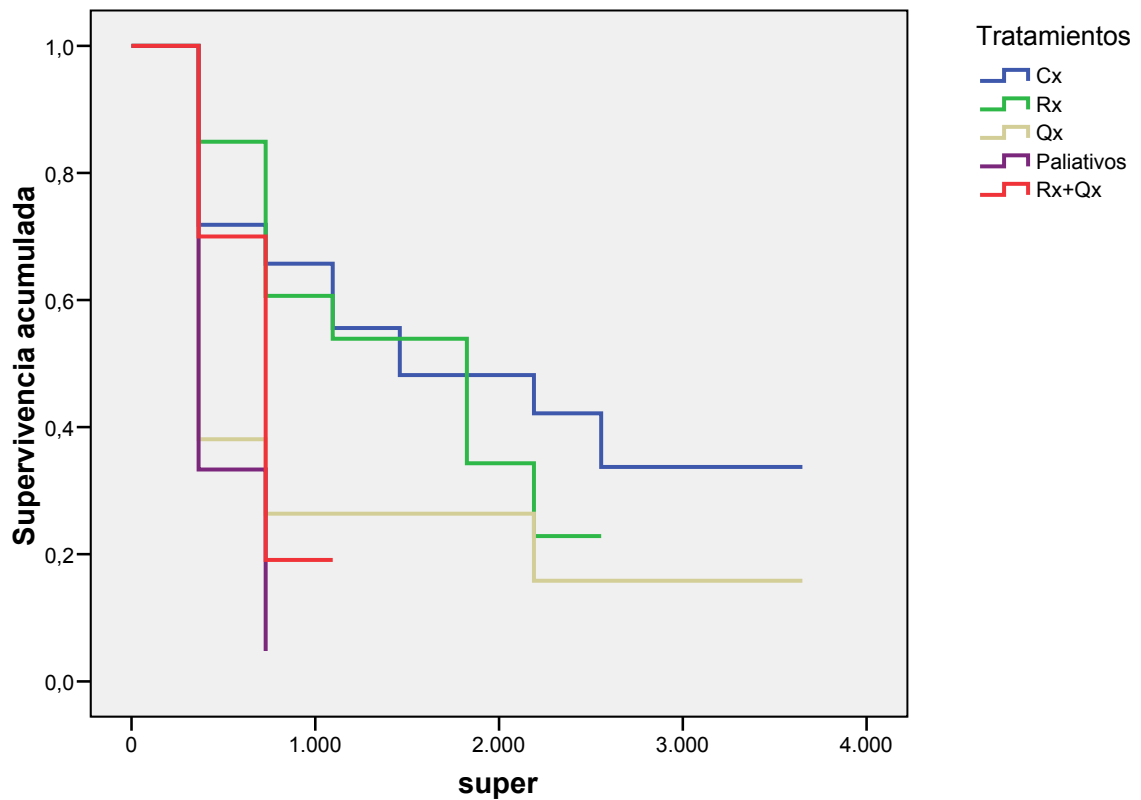


Gráfico 12. Supervivencia y tratamientos

SUPERVIVENCIA Y DEMORA EN EL TRATAMIENTO

La supervivencia media para las pacientes en las que el tratamiento se inicio antes de 40 días tras el diagnóstico de cáncer de base de lengua fue de 1321 días. Mientras que las tratadas pasados los 40 días tras su diagnóstico, presentaron una supervivencia media de 1466 días .

No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p > 0.05$).

A los 5 años, la supervivencia acumulada en los pacientes que no sufrieron demora alguna fue del 31%, ligeramente inferior a la de aquellos que sí sufrieron una demora de 40 días o más (34%). (TABLA 53).

Las curvas de supervivencia para estos dos grupos se muestran

Tabla 53. Expectativa del tiempo de supervivencia por demora

DEMORA	ESTIMACION EN DIAS	1 Año en %	5 Años en %	10 Años en %
< 40 días	1321	72%	31%	14%
> 40 días	1466	73%	34%	34%

La expectativa de vida es mayor en los sujetos con una demora de inicio de tratamiento mayor o igual a 40 días ($p>0.05$).

Función de supervivencia

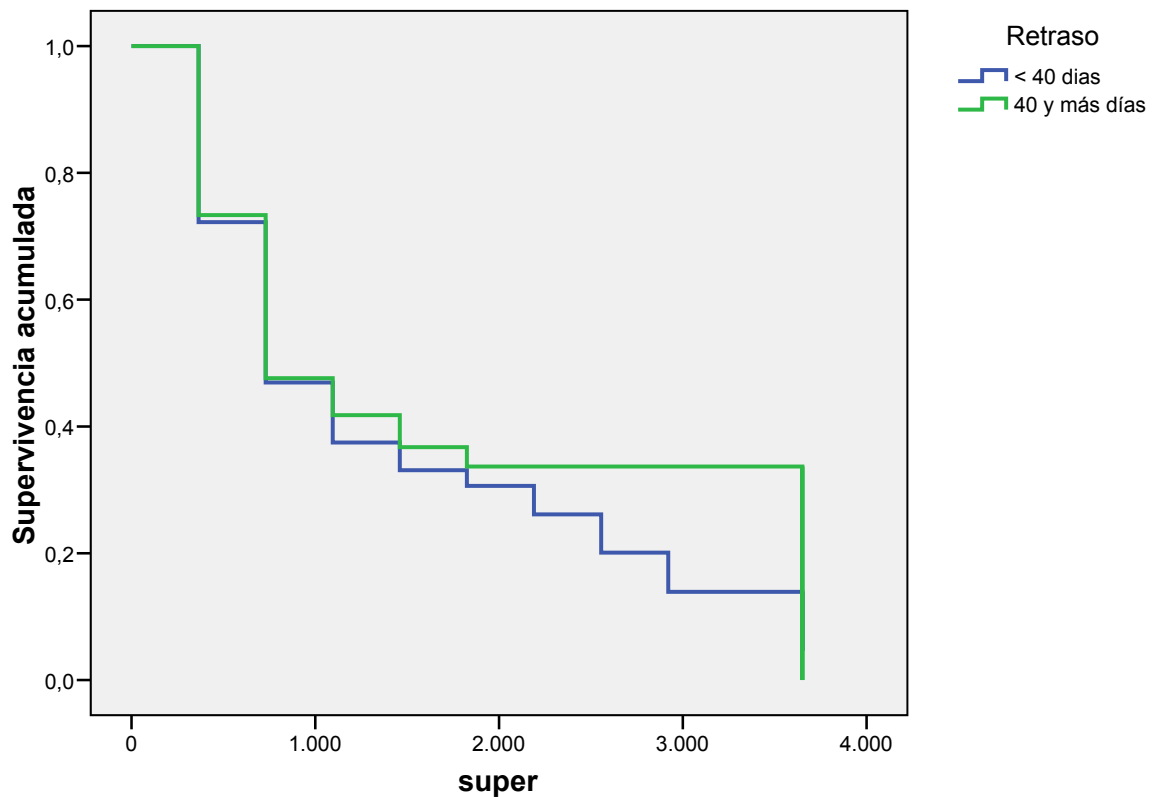


Gráfico 13 Supervivencia y demora en el tratamiento

SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

La curva de supervivencia para las pacientes con tumores primarios múltiples comparada con la de las pacientes con cáncer de base de lengua como único diagnóstico, no presentan diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$). Los pacientes con tumores primarios múltiples muestran una supervivencia media de 1035 días; mientras que las pacientes que no los presentan es de 1452 días.

La supervivencia acumulada a los 5 años fue de 31% en los no TPM y 0% en los sí TPM,

Tabla 54. Expectativa del tiempo de supervivencia por tumores primarios múltiples

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	ESTIMACION EN DIAS	1 Año en %	5 Años en %	10 Años en %
NO TPM	1452	73%	31%	19%
SI TPM	1035	33%	0%	0%

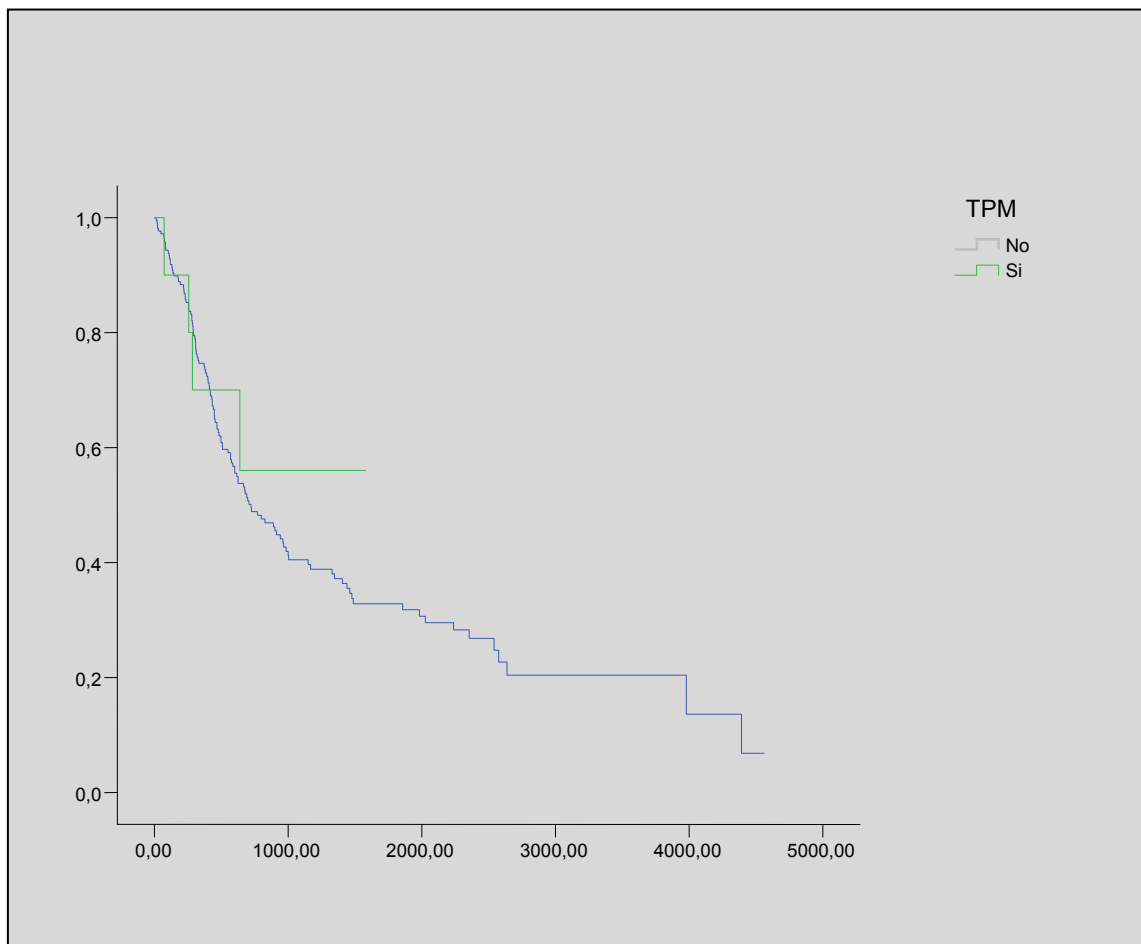


GRÁFICO 14. Supervivencia y tumores primarios multiples

CONSIDERACIÓN PREVIA

Debemos destacar que el cáncer de base de lengua es poco frecuente, en el mundo, por dicho motivo en muchas de las publicaciones y estudios epidemiológicos sobre cáncer en general, puede no hacerse mención a éste tipo de cáncer.

En otros casos se incluye en el concepto de cáncer de cavidad oral o cáncer de lengua; incluso dentro de los de cabeza y cuello es considerándose ambos orígenes dentro de una misma entidad. Es más, para hacer búsquedas hay que entrar con la palabra “oral cavity”.

En nuestro caso sólo haremos referencia a la base de la lengua por lo que creemos necesario aclarar el concepto de lo que entendemos por lengua.

La AJCC considera lengua oral a los dos tercios anteriores de la lengua. Esto es la porción móvil y libre que se extiende desde la zona anterior de las papilas caliciformes hasta la cara ventral de la lengua donde limita con el suelo de la boca. Se compone de cuatro áreas: punta, bordes laterales, dorso y cara ventral. De esta forma, quedan excluidas la base (C01.9) y la amígdala lingual (C02.4), que entrarían en la categoría de orofaringe²⁰⁰.

Por el contrario, la OMS⁹ en su Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología considera a los tumores de la amígdala lingual dentro de la categoría de cáncer del lengua. Esta es la clasificación aplicada por el registro de cáncer del SIDC de la Comunidad de Madrid.

De esta manera, los casos incluidos se corresponden con aquellos pacientes que presentaron un tumor que fue codificado en sus tres primeros dígitos como C02 (cáncer de lengua), así como sus sublocalizaciones determinadas por el cuarto dígito según la tercera revisión de la Clasificación Internacional de Enfermedades para Oncología (CIE-O3). Queda por tanto incluida la amígdala lingual (C02.4) pero nosotros nos ceñiremos a (C01.9) cáncer de Base de lengua.

El programa SEER del *National Cancer Institute* (NCI), por su parte, incluye tanto los tumores de la base de la lengua como la amígdala lingual, incluyendo todos los códigos desde C01.9 hasta C02.9^{201 202}. Lo mismo ocurre con el programa EURO CARE-4²⁰³.

Quedando la codificación como sigue:

C01.9 Cáncer de base de la lengua.

C02 Cáncer de lengua.

C02.0 Cáncer de superficie dorsal SAI.

C02.1 Cáncer de borde de lengua.

C02.2 Cáncer de superficie ventral SAI.

C02.3 Cáncer de los 2/3 anterior de lengua.

C02.4 Cáncer de amígdala lingual.

C02.9 Lengua SA

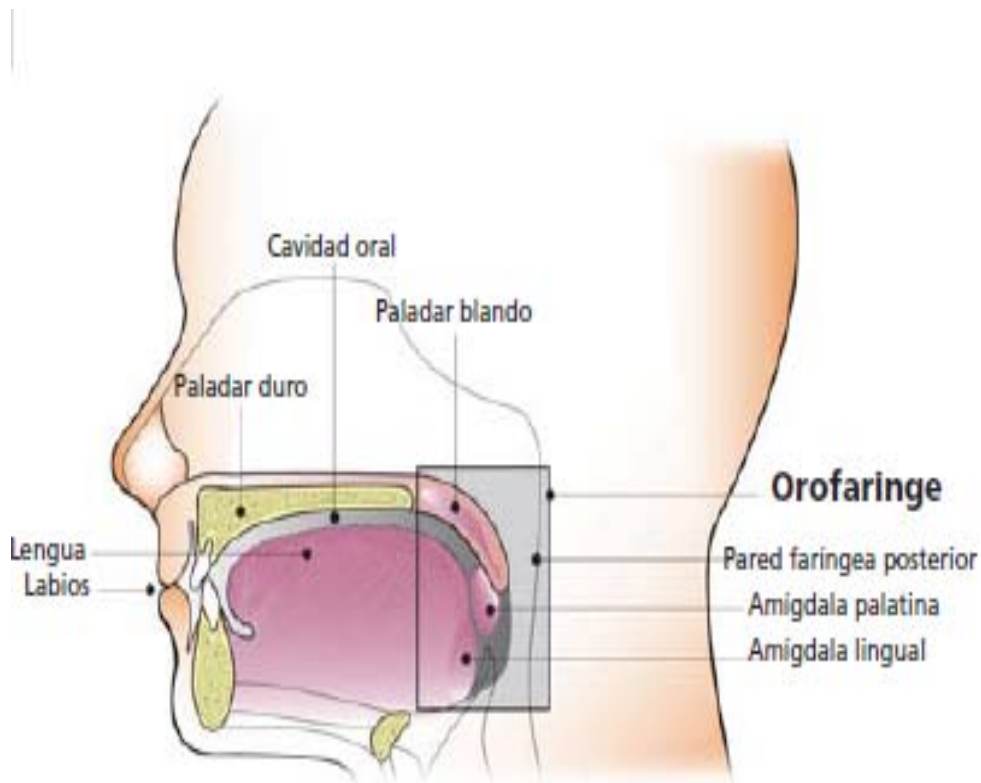


Figura 7. Cavidad oral y orofaringe jada, vol. 6 n° 6 diciembre 2011

DISTRIBUCIÓN CRONOLÓGICA

La distribución de nuestros casos a lo largo del periodo ha sido decreciente, sucediendo lo contrario que lo encontrado en la S E E R , que pasan de un total

de 7660 en el 2.005 a 10.990 en el 2.010; esta diferencia detectada es efectivamente manifiesta, pero debemos aclarar que en la serie de los Estados Unidos bajo el epígrafe de lengua se contemplan todas las localizaciones anatómicas de la lengua, en tanto que en nuestro caso sólo nos referimos a la base de la misma ^{204 205 206 207 208 209 210 211}.

Curiosamente, Caroline et al, ²⁶¹ encuentra un incremento para el carcinoma de células escamosas ubicado en las amígdalas y en la lengua, en tanto que ha permanecido constante o disminuido en el resto de la cavidad oral y en la nasofaringe, no coincidiendo con nuestra serie; si bien es cierto que nosotros nos hemos referido sólo a la base de la lengua y Caroline considera todo el órgano.

EDAD

El carcinoma de células escamosas de la cavidad oral no es habitual ni frecuente en pacientes menores de 50 años, siendo básicamente una enfermedad que aparece en la sexta o séptima década de la vida ^{212, 58, 59, 62}.

La edad media de nuestra población fue de 60,3 años,

Haddadin ²¹³. En una serie prácticamente igual a la nuestra encuentra una edad media de 64 años, ligeramente superior a la nuestra (60.3%).

En la distribución etaria no coincidimos con Meir Gorsk ya que en nuestra serie el número de pacientes < de 40 años es menor, siendo superior en el resto de los grupos, si bien la diferencia detectada no es muy grande. ²⁵⁹

Tabla 55. Comparación con edades.

Años	Meir Gorsk(%)	Nosotros (%)
<40	9.9	2.1
40-49	7.2	15.7
50-59	26.4	27.9
60-69	26.7	38.8
70-79	7.1	19.7
> 80	7.1	5.7

Se observa un incremento de presentación desde la quinta década, similares son los resultados publicados por PRINCE ²¹⁴

La frecuencia de presentación entre los menores de 40 años ha sido poca, (2.1%) se puede considerar como una neoplasia poco frecuente entre los menores de 20, según publica CHEN ²¹⁵.

Caroline y cols ²⁶¹ encontraron un incremento significativo en la incidencia del CCE tanto de la parte oral como de la base de la lengua (APC=+2,1 y APC=+1,7, respectivamente) así como de la amígdala palatina (APC=+3,9), entre individuos blancos jóvenes, utilizando la base de datos del SEER entre 1973 y 2001 en la población estadounidense con edades comprendidas entre los 20 y 44 años, mientras que la incidencia de CCE en el resto de localizaciones orales y faríngeas disminuyó o permaneció constante.

SEXO

La mayor parte de los estudios, incluido el nuestro, muestran un predominio de los varones sobre las mujeres en los distintos grupos etarios para el CCE de lengua. ^{216, 259 217, 218}

A pesar de que existe una evidencia creciente de que las tendencias están cambiando ^{219 220}, siendo probablemente un reflejo del cambio de hábitos entre las mujeres ²²¹ (debido a que en la actualidad, entre ellas, el tabaco y alcohol están socialmente más aceptados que en el pasado, especialmente en la población joven), la mayor parte de los estudios muestran un predominio del cáncer lingual en los hombres. ^{213, 259, 222}

En nuestra población, el cáncer de base de lengua fue más frecuente entre los varones con 203 casos que entre las mujeres 26 casos, siendo la razón de sexo de 7,80. Similares resultados se muestran en el análisis del SEER 1988-2001,

La razón de sexo encontrada (1/8) es sensiblemente mayor que la publicada por Meir Gorsk que la establece en 1.5/1, igualmente sucede con lo publicado por el FACTS para los años 2.005-2.012 de 1.9;1.8;2,4;2,5;2,4;2,3, que se parece algo más, especialmente en los últimos años siendo más elevada que la publicada por HADDADI que encuentra una razón de 1.2:1

Esta discrepancia bien pudiera obedecer al hecho de que en nuestra población sólo hemos tenido a 26 mujeres.

Somos conscientes de tener un sesgo de género, pero en nuestro descargo queremos decir que estos son los datos reales de nuestros pacientes.

HISTOLOGÍA

El carcinoma de células escamosas es con mucha diferencia la neoplasia mas frecuente (> 95%) de los tumores malignos linguales ^{223 224}.

En nuestra serie dichas neoplasias constituyeron un 92,1%, porcentaje similar al encontrado en la serie SEER ²²⁵ correspondiente al periodo 2002-2006 (96,6%),y el NCI para una serie de 12363 pacientes, bien entendido que no se ha desagregado la lengua encontrando que el 95.1% son células escamosas, representando los adenocarcinomas un 1,7% del total de casos.

Caroline et al ²⁶¹ publica una serie de 2262 paciente con carcinoma de células escamosas que se ha ido incrementando en la localización lingual, en tanto que en otras localizaciones como amígdalas se ha mantenido constante; el

estudio está efectuado en un periodo de tiempo que abarca desde 1973 a 2.001, de aquí el número tan importante de casos.

EXTENSIÓN TUMORAL

Un indicador de la calidad asistencial así como de criterios y protocolos de diagnóstico es la extensión tumoral en el momento del diagnóstico.

Tabla 56. Comparacion con la extensión tumoral

Extensión	Molina et al	Zwetyenga	SEER	Nosotros
Localizados	18.00%	23.00%	34.00%	29.70%
Regional	69.00%	45.2%	46.00%	63.30%
Diseminados	13.00%	20.00%	15.00%	6.10%
Desconocidos		10.00%*	5.00%	0.90 %
Nº pacientes	132	309		229

*Carecían de histología

Coincidimos prácticamente en la extensión regional, existe un decalaje a favor de Molina ²⁴⁸ de un 6%, sin embargo las diferencias son más marcadas en el resto de situaciones.

Al compararnos con Zwetyengaz ²²⁶ encontramos que en nuestra serie existen más situaciones localizadas que con los otros dos autores, más pacientes con una neoplasia regional y queremos reseñar que en nuestros casos la diseminación ha sido menor.

En nuestra serie sólo han entrado a formar parte de ella blancos caucasicos, por ello nos vamos a comparar con los homónimos americanos, en los que tomando datos del SEER ²⁰¹ desde 1973 hasta 2.002 en 46855 sujetos afroamericanos y caucasicos encuentra como el 67% de los procesos con metástasis se daba en afroamericanos, en tanto que esta misma situación se detectó en el 48% de los blancos. Esta cifra es bastante más elevada que la

nuestra (6.10%); creemos que es debido a un diagnóstico tardío. Piénsese que los datos se recogen desde 1973, época en la que las medidas diagnósticas precoces dejaban mucho que desear o simplemente no se tomaban. Sustenta esta afirmación el hecho de que en el periodo 73-87 la supervivencia fue de 25% y 43% para negros y blancos respectivamente; estos porcentajes se transforman para el periodo 1988-2002 en 31 y 53%.

En la serie del SEER, se presentan valores superiores a los nuestros en las situaciones de localizados y regionales, sin embargo nuestros pacientes con metástasis son sensiblemente menores.

TRATAMIENTOS

La cirugía más radioterapia es la primera opción en el tratamiento del cáncer de base de lengua.

En nuestra serie representó el 20,5% del total de tratamientos, seguida de otras opciones (16,6%). Los restantes tratamientos en orden decreciente son: radioterapia 13,5%, quimioterapia + radioterapia 14%, cirugía + quimioterapia + radioterapia 1,7%, paliativos 8,3% y quimioterapia 9,6%.

Llama la atención que existe un porcentaje de un 16.6% de “otros tratamientos”, por lo que queremos aclarar que esta agrupación ha obedecido al hecho de la gran diversidad de actitudes terapéuticas y al escaso número de pacientes a los que se les aplicaba.

Al abordar el tratamiento de las neoplasias en estado avanzado, Kantola^{227, 219} publica que el 63% de su serie recibieron sólo cirugía, actitud terapéutica más frecuente que en nuestra serie (15.8%), en el caso de la radioterapia nuestros pacientes la recibieron en una proporción más parecida 13.5% vs 19%, en la unión de cirugía y radioterapia en nuestra serie se ha indicado con mayor frecuencia 20.5% vs 10%, el autor comenta que un 5% rechazó el tratamiento quirúrgico y un 3% no aceptó ninguna terapéutica. Podríamos entender que este 3% serían paliativos, que en nuestra serie se corresponde con el 8.3%; hay que tener en cuenta que en esta serie, como se ha indicado más arriba, sólo eran pacientes en situación muy avanzada, en tanto que en la nuestra se engloban a todos los pacientes.

Zhenz et al ²²⁸ en referencia a pacientes en estadios regional y diseminados indican en 24.5% radioterapia sola y combinada con cirugía en el 26.9% por lo que no coincidimos ya que nuestra indicación de radioterapia es sensiblemente menor (13.5%) y nos acercamos en el caso de la combinación de radioterapia y cirugía. (20.5%)

Nos llama la atención que en escasas ocasiones se encuentra una publicación que haga referencia explícita a los pacientes tratados con paliativos.

DEMORA

En nuestra serie el 65,9% de los pacientes fueron tratados en los 40 días siguientes al diagnóstico.

Al compararnos con otros autores que han abordado otras neoplasias con la misma metodología y procedentes también de la Comunidad de Madrid, comprobamos que salvo en los tumores del sistema nervioso central en niños, en que Espinosa Urbina J. ²²⁹, encuentra que el 80% de los enfermos reciben tratamiento antes de los 40 días; la demora de 40 días en nuestra serie ha sido menor que en los cánceres de ovario 65% de Lopez Figueras A ²³⁰; melanoma maligno 62% de Garcia Macarrón ²³¹; vejiga 38% de Cabrera Cabrera ²³²; ; cuello uterino 60% de Fernandez Huertas ²³³; esófago 50% de Romera Garrido ²³⁴; e hígado 64% de Cancela Rivas ²³⁵, mama García Rosado ²³⁶, Dominguez Gordillo ²³⁷, Rodriguez Arrevola ²³⁸ El linfoma no Hodgkiniano.

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Entendemos por tumor primario múltiple a la presencia de más de un tumor maligno en un mismo individuo. El concepto de "Tumor primario múltiple", no es nuevo, en 1889 Bilroth ²³⁹ documentó varios casos de pacientes con tumores malignos en distintas localizaciones calificándolo como una rareza; Warren y Gates ²⁴⁰, en 1932, propusieron los criterios de clasificación y seguimiento cuyas líneas principales se incluyen en la definición que maneja el SIDC, procedente de las recomendaciones de la IARC Curado ²⁴¹; Peller S ²⁴², hace mención en 1941 al concepto de "Tumores múltiples metacrónicos"; en las revistas científicas es frecuente su referencia como Werthamer S ²⁴³ en 1961, Thomas GW ²⁴⁴ en 1964, y Möertel ²⁴⁵, que en 1966 publicó un estudio sobre 37.580 casos encontrando tumores primarios múltiples en el 10,6% de los

exámenes de autopsias, y un 4,6% en los casos quirúrgicos. Todos estos estudios comienzan a hacer notar la importancia del diagnóstico, seguimiento, prevención y tratamiento de los distintos "Tumores primarios múltiples", pues en muchos casos en los que el primer tumor es tratado, incluso con éxito, son éstos otros tumores primarios los que se encargan de ensombrecer el pronóstico de los pacientes que los sufren, reduciendo la supervivencia, según Alvarez Marcos ²⁴⁶. Ya Thoma ²⁴⁴ hace mención de que en el 70% de los pacientes con tumores primarios múltiples, éste 2º tumor es la causa de muerte en el 71%, sin encontrar responsabilidad en la autopsia del tumor primitivo, lo que nos obliga a mantener la vigilancia permanente de los pacientes con cáncer en espera de un posible 2º tumor primario múltiple hasta el final de su vida, aunque estén aparentemente curados.

El 4,4% (10 casos) de nuestros casos son tumores primarios múltiples. Algo mayor (6,6%) es el porcentaje de segundos primarios que aparecen en la cavidad oral en la serie de 226 pacientes con CCE de lengua anterior y posterior de Haddadin 213.

JEFREI ²⁴⁷ encuentra en un total de 64 pacientes uno con un carcinoma de células escamosas localizado a nivel bronquial.

Molina ²⁴⁸ en una serie de 132 encuentran 12 con tumores primarios múltiples.

Suele ser frecuente la presencia de tumores primarios múltiples que se localizan en el tracto aerodigestivo ²⁴⁹

MORTALIDAD

La tasa de mortalidad encontrada en nuestra población, ha sido del 64,6% y la debida a la progresión del tumor lingual ha sido del 61,1%.

A lo largo de los 19 años de seguimiento de nuestros pacientes, comprobamos que las muertes debidas a la progresión tumoral están en continuo descenso.

Según el Instituto Nacional de Estadística la tasa de mortalidad específica en el año 2008 en España entre los hombres fue de 1,2/100.000 hombres, y entre las mujeres de 0,46/100.000 mujeres ²⁵⁰ (http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm).

MORTALIDAD Y EDAD

La mortalidad encontrada por nosotros entre los menores de 60 años ha sido del 54% vs 69.1 del SEER y de un 46% vs 54.8%, es decir que nuestra mortalidad ha sido menor en ambos grupos, ello pudiera deberse a que nosotros sólo nos referimos a la base de la lengua en tanto que la serie americana contempla todas las localizaciones, incluida la amígdala.

MORTALIDAD Y SEXO

En nuestra serie, la tasa de mortalidad por progresión tumoral entre los hombres fue de 92,9% (130 casos) y entre las mujeres de 7,1%. (10 casos) Morelato, et al ²⁵¹ encuentra para Argentina una mortalidad mayor entre los varones que entre las mujeres, hecho éste que también nos sucede a nosotros. Ciertamente es que no tenemos datos para compararnos con este autor cuando afirma que la mortalidad femenina por esta neoplasia está aumentando en el país andino

Igualmente en la serie americana del SEER, ²⁵² se puede comprobar cómo la mortalidad es mayor entre los varones, siendo las diferencias marcadas, al igual que nos sucede a nosotros, y se comenta que en el caso de los países asiáticos y de las islas del Pacífico que las tasas, aunque siguen siendo mayores entre los varones, presentan una diferencia entre géneros prácticamente insignificante.

Nuestros resultados coinciden con Paula Riera, en el sentido de presentar mayor mortalidad entre los varones.²⁵³

A la vista de estos resultados cabría preguntarse hasta qué punto interviene el género en la mortalidad y no se trata de sesgo de género, la incidencia encontrada en la literatura y en nuestra propia serie es mayor entre los varones y no resultaría incoherente pensar que se deba a la frecuencia de presentación, mayor entre varones, y no a un factor intrínseco relacionado con el género masculino.

MORTALIDAD E HISTOLOGÍA

La mayor mortalidad encontrada entre las neoplasias de células escamosas obedece al hecho de ser esta forma la más frecuente de nuestra serie, ocurriendo algo similar en otras series.

Es lógico que la mayor mortalidad se produzca entre los pacientes cuya histología se correspondía con la neoplasia de células escamosas ya que representan el mayor número de casos (96.9%), en tanto que la mortalidad secundaria a otras histologías fue del (3.1%).

Si consideramos las causas de muerte en todas las histologías, la progresión tumoral es la gran protagonista de la mortalidad de todos los tumores en toda la serie. En los COCE de la cavidad oral, derivados de epitelios queratinizados y no queratinizados, las muertes por progresión tumoral constituyeron alrededor de un 50% siendo de 58% y 43%, respectivamente.²⁵⁴

No es de extrañar este resultado, ya que sólo hemos tenido en cuenta la mortalidad por progresión del tumor, por complicaciones y por otras causas, a mayor abundamiento el seguimiento se hace no sólo en tiempo sino que se termina cuando fallece el sujeto

MORTALIDAD Y EXTENSION TUMORAL

Ya hemos comentado que nuestros resultados se refieren sólo a muerte por progresión del tumor y además se ocupa sólo de la base de la lengua. En cambio la poca literatura encontrada hace referencia a todo el órgano, por ello hemos querido hacer una aproximación a los datos que refiere el SEER, para lo cual hemos determinado el porcentaje de sujetos que están vivos a los 5 años, realizado por método actuarial y podemos observar que nuestra mortalidad es bastante elevada (entendida la mortalidad en esta ocasión como el complementario de la supervivencia; 1 menos la supervivencia). Curiosamente la extensión que más ha aportado a la mortalidad ha sido la regional, si bien las diferencias detectadas han sido debidas al azar ($p>0.05$), pero ya en 1921 Douglas²⁵⁵ llega a las mismas conclusiones que nosotros.

Tabla 57. Comparacion de mortalidad y extension tumoral

EXTENSIÓN	SEER	NOSOTROS	Douglas
LOCALIZADO	28%	74%	30%
REGIONAL	44%	69%	60%
DISEMINADO	69%	87%	86%

MORTALIDAD Y TRATAMIENTOS

Antes de iniciar las reflexiones sobre este punto es bueno aclarar que algunos de los porcentajes tanto en más como en menos se han visto influenciado por el número de individuos que cumplen la condición.

La cirugía suele ser el tratamiento de elección, pero no es menos cierto que es, técnicamente, muy dificultoso de conseguir la “erradicación” de la neoplasia, toda vez que se presenta una dificultad añadida, y es el problema que plantean los bordes de la misma se han dado tasas de mortalidad a los 18 meses del 85%, si bien se refieren a una glossectomía total, en nuestra serie hemos detectado un 53%, si bien hay que puntualizar que engloba a todo tipo de cirugía.Price.²¹⁴

Tabla 58. Comparacion de mortalidad y tratamientos

TRATAMIENTOS	Vivo	Progresión Tumoral	Otra causa no Relacionada	Desconocido	TOTAL
CIRUGIA	16	19	0	1	36
	44,4%	52,8%	0,0%	2,8%	100,0%
RADIOT	14	13	4	0	31
	45,2%	41,9%	12,9%	0,0%	100,0%
QUIMIOT	5	16	1	0	22
	22,7%	72,7%	4,5%	0,0%	100,0%
PALIATIVO	3	16	0	0	19
	15,8%	84,2%	0,0%	0,0%	100,0%
CIRUGIA+RADIOT	21	26	0	0	47
	44,7%	55,3%	0,0%	0,0%	100,0%
CIRUGIA + QUIMIOT	0	4	0	0	4
	,0%	100,0%	0,0%	0,0%	100,0%
QUIMIOT+RADIOT	9	22	0	1	32
	28,1%	68,8%	0,0%	3,1%	100,0%
Otros tratamienntos	13	24	0	1	38
	34,2%	63,2%	0,0%	2,6%	100,0%
TOTAL	81	140	5	3	229
	35,4%	61,1%	2,2%	1,3%	100,0%

MORTALIDAD Y DEMORA

Resultaría totalmente incoherente que el 65,9% de nuestros pacientes que fueron atendidos antes de 40 días que esperan tratamiento desde el diagnóstico en un tiempo menor de 40 días fallezcan más que los que esperan tratamiento más de 40 días, existen razones. A mayor abundamiento a otros investigadores^{229, 233, 235,}

No hemos detectado una asociación estadística entre ambas variables, es justo comentar que en los casos en los que se ha detectado, se ha podido comprobar como el retraso se comportaba como un claro “confounding”²³²

MORTALIDAD Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

Variable esta en nuestra serie no se ha asociado con la mortalidad, pero en algunas ocasiones interviene en la misma y por consiguiente en la supervivencia, así les ha ocurrido a otros investigadores, que empleando el mismo método que nosotros, han visto la mencionada influencia.^{229, 230, 231, 232, 233, 234, 235, 236, 237, 238}

SUPERVIVENCIA

La supervivencia encontrada en nuestra serie es un poco menor para el primer año que la publicada por SEER 2007 , 2008,2009,2010,2011,2012,(77% vs 75%).

Al enfrentar la supervivencia a los cinco años con lo publicado por el SEER sucede algo parecido, nuestra supervivencia es 47,5% % vs 34%.

La ACS^{204, 205, 206, 207, 208, 209, 210, 211} publica una supervivencia que ha oscilado entre un 85% para el primer año, un 59% a los cinco años y un 44% a los diez años en un 84% , 61% y 50% para el primer , quinto y decimo año respectivamente a las publicadas desde el 2005 al 2012 superior a la encontrada por nosotros, y lo que creemos puede obedecer al hecho de que dicha supervivencia viene referida globalmente a toda la cavidad oral y en nuestro caso está centralizada en la base de la lengua, sus datos han oscilado desde el 2005 al 2012.

Puede compararse cómo existe un incremento en la mortalidad en el primer año aunque no tan marcado como que detecta Romera Garrido ²³⁴ en el cáncer de esófago

SUPERVIVENCIA Y EDAD

En nuestra serie si hemos detectado una mayor expectativa de vida entre los menores de 60 años, Atula et al encuentran algo parecido entre los menores de 40 años.²⁵⁶

Por otra parte no hay unanimidad en la literatura con respecto al pronóstico de los pacientes jóvenes o mayores diagnosticados con CCE de lengua. Hay autores que aprecian que la edad es un factor desfavorable^{257, 258}, factor positivo para otros^{259, 260, 261}, es indiferente para la mayoría,^{222, 213, 262, 256}, que consideran el porcentaje de curación como estrechamente dependiente del estadio tumoral inicial.

Stimson P. Schantz MD et al ²⁶³ presentaron un estudio del cáncer de lengua que la abarcaba en su totalidad. Dicho estudio se refería al periodo entre los años 1973 y 1997, y en el se objetivo que en los jóvenes americanos el cáncer de lengua se presentó en estadios tempranos y se asociaba con una mayor tasa de supervivencia a los 5 años que en pacientes de más edad. Aproximadamente el 56% de los adultos jóvenes presentó una enfermedad localizada, en comparación con 37% y 43% de enfermedad localizada en aquellos con edades comprendidas entre los 40 y 64 años y los mayores de 65 años, respectivamente. El incremento absoluto en la supervivencia a los 5 años para el cáncer de lengua osciló entre el 11,7% (<40 años) y el 6,6% (40 a 64 años) entre 1973 y 1984, y 1985 y 1997, observándose la mejoría más significativa en los americanos jóvenes con enfermedad regional y metastásica (27% y 21%, respectivamente).

SUPERVIVENCIA Y SEXO

En todos los trabajos publicados se evidencia que la supervivencia es mayor en las mujeres con respecto a los hombres que padecen cáncer de base de lengua^{264, 265},

En nuestra serie, sí encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos, siendo, la supervivencia acumulada entre los

hombres del 73% y entre las mujeres del 88%, acusándose más las diferencias entre los sexos a los 5 años: 31% y 57%, respectivamente.

En la serie americana publicada por el SEER ²⁶⁶ se han detectado diferencias en cuanto a sexo y supervivencia, sucediéndonos a nosotros lo mismo.

Queremos reseñar que los datos del SEER ²⁰¹ referidos al periodo 2004 – 2008 presentan una supervivencia igualmente superior a la nuestra pero van referidos lengua, sin especificar localización de la tumoración e igualmente se refieren a población de 20 y más años, hecho éste último, de escasa relevancia para nosotros toda vez que en nuestra serie sólo hay un paciente menor de 20 años.

Se refuerza esta diferencia si tenemos presente el sesgo de género que tiene nuestra serie. (203 varones vs 26 mujeres)

Tabla 59. Comparación de supervivencia según el sexo

GÉNERO	NOSOTROS		S E E R (1988 – 2001)		S E E R (2004 – 2008)	
	1 año	5 años	1 año	5 años	1 año	5 años
VARÓN	73%	31%	82%	54%	82%	55%
MUJER	88%	57%	82%	58%	82%	63%

SUPERVIVENCIA E HISTOLOGÍA

La supervivencia para las neoplasias de células escamosas comparándola con otras histologías fue muy similar, siendo de 47 meses versus 51 meses de otras histologías.

SUPERVIVENCIA Y EXTENSIÓN TUMORAL

Como era de esperar, la extensión localizada es la que mayor expectativa de vida ha presentado en nuestra serie, seguida de la extensión regional y por último la diseminada.

La supervivencia por extensión es sensiblemente menor que la publicada por el SEER, lo que creemos obedece a que nosotros nos hemos circunscrito a la base de la lengua, en tanto que en la serie americana se contemplan todos los tumores que hayan asentado en la lengua.

En los datos de supervivencia relativa a 5 años del SEER para el periodo 1999-2005, se observa una fuerte correlación entre el estadio al diagnóstico y la supervivencia relativa, siendo mayor la supervivencia cuanto más localizado fuese el estadio: 77,2% estadios localizados; 55,1% regionales; 29,1% diseminados.²⁶⁷

La American Cancer Society proporciona los datos de supervivencia relativa a los 5 años por cáncer oral en el periodo 1996- 2002 siendo del 81,3% éntre los tumores de extensión localizada, del 51,7 entre los regionales y del 26,4 en el caso de los diseminados.²⁶⁸

Creemos que necesita una explicación el hecho de encontrar una mayor supervivencia a los cinco años entre las neoplasias diseminadas que entre las de extensión localizada. Ello obedece a que se producen los mismos eventos a partir del segundo año.

Tabla 60. Comparación de supervivencia y extensión tumoral

EXTENSION TUMORAL	NOSOTROS	S E E R
	A LOS 5 años en %	A LOS 5 años en %
Localizado	50%	77%
Regional	23%	55%
Diseminado	36%	29%
Desconocido ***	0%	54%

*** Sólo se detectó un 0.9%

SUPERVIVENCIA Y ACTITUD TERAPEÚTICA

Los carcinomas de la lengua y el suelo de la boca se caracterizan por su tendencia a la recidiva local, incluso en casos en los cuales el cirujano considera haber obtenido unos márgenes de seguridad suficientes. La afectación del cuello es frecuente, pudiendo llegar el índice de metástasis hasta un 60%.²⁶⁹. El control local del tumor está relacionado, fundamentalmente con la obtención de márgenes quirúrgicos suficientemente amplios. La presencia de márgenes positivos oscurece tanto el control local como la supervivencia. A pesar de que existen una serie de indicaciones para utilizar radioterapia adyuvante en pacientes inicialmente tratados con cirugía (extensión extracapsular, múltiples ganglios afectados, márgenes quirúrgicos afectados), en definitiva el empleo de la radioterapia adyuvante es un criterio a valorar en cada centro en función de la experiencia. No hay en la literatura estudio prospectivo alguno que permita afirmar que el empleo de la radioterapia postoperatoria implica una mayor supervivencia.

Yoshimoto et al ²⁷⁰ emplean cirugía sólo, obteniendo una supervivencia a los cinco años del 59.8%, afirmando que no encontraron diferencias estadísticamente significativas. En nuestro caso, nuestras tasas son inferiores tanto para cirugía como para quimioterapia. En cuanto al número de pacientes que sobreviven, no, pero en cuanto a la expectativa de vida (Método de Kaplan Meier), sí las hemos detectado a favor de la cirugía.

Jones et al ²⁷¹ encuentran una supervivencia a los cinco años para el tratamiento quirúrgico del 58%, un 41% para radioterapia y un 9% para los no tratados. Nuestra supervivencia es menor en el caso de indicarse sólo cirugía, 48%, y lo mismo sucede en el caso de la radioterapia (34%). No figura la supervivencia en el caso de la combinación Cx + Rx ya que el programa no la calcula cuando el número de expuestos es igual o menor de 10 sujetos.²⁷²

SUPERVIVENCIA Y DEMORA

El punto de corte en los 40 días siguientes al diagnóstico se estableció como resultado de una decisión de consenso tomada por el Hospital Central de la Defensa Gómez Ulla.^{229, 230, 231, 232, 235}

En nuestra serie apreciamos una mayor supervivencia entre aquellos pacientes que fueron tratados transcurridos más de 40 días tras el diagnóstico.

La supervivencia media para los pacientes en las que el tratamiento se inicio antes de 40 días tras el diagnóstico de cáncer de base de lengua fue de 1321 días. Mientras que los tratados pasados los 40 días tras su diagnóstico, presentaron una supervivencia media de 1466 días.

El análisis univariante nos muestra que esta situación ilógica, una menor supervivencia entre los pacientes que no sufren demora terapéutica no es estadísticamente significativa ($P>0,05$)

En nuestra casuística, a pesar de no haber encontrado significación estadística en el análisis univariante, decidimos introducir la variable demora en el multivariante, dado que se trata de uno de nuestros objetivos.

Por su parte Romera Garrido²³⁴ Cabrera Cabrera²³² y Cancela Rivas²³⁵ sí encuentran significación estadística en esa situación incongruente, de a mayor demora mayor supervivencia en cánceres de esófago, vejiga e hígado respectivamente. Sin embargo, logran demostrar que la variable demora se comporta como un factor de confusión, desechando la posibilidad de considerar la demora como un potencial factor pronóstico negativo.

Tabla 61. Comparacion de supervivencia y demora

Demora	Un Año	Cinco Años
< 40 días	63%	15%
> 40 días	67%	13%

SUPERVIVENCIA Y TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES

También apreciamos que aquellos pacientes que no presentaron TPM, la supervivencia a los cinco años fue de un 31% mientras que los que presentaron TPM la supervivencia fue 0%.

Tabla 62. Comparación de supervivencia por tumores primarios múltiples

TUMORES PRIMARIOS MÚLTIPLES	ESTIMACIÓN EN DÍAS	<u>1 Año en %</u>	<u>5 Años en %</u>	<u>10 Años en %</u>
NO T P M	1452	73%	31%	19%
SI T P M	1035	33%	0%	0%

Adelson RT, Ducic Y. et al publican el caso de un tumor primario múltiple en el lóbulo pulmonar izquierdo.²⁷³

MODELO DE COX

El modelo de Cox nos informa sobre las variables significativas en el análisis de Kaplan-Meier, es decir las que actúan como factores pronóstico independientes sobre la supervivencia (positivos y/o negativos).

Se han construido dos modelos: uno con 7 variables y el otro con 4. En ambos el valor de referencia ha sido siempre el primero.

PRIMER MODELO DE COX

En este primer modelo hemos incluido las siguientes variables:

Edad

Mayores de 60 años

Menores de 60 años

Sexo

Hombre

Mujer

Histología

Neoplasias de células escamosas

Otras histologías

Extensión tumoral

Localizado

Regional

Diseminado

Desconocido

Tratamientos agrupados

Cirugía

Radioterapia

Quimioterapia

Paliativos

Cirugía + Radioterapia

Radioterapia + Quimioterapia

Otros tratamientos

Demora

< 40 días

40 días o mas

Tumores primarios múltiples

Sí

No

Tabla 63. Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
Chi-cuadrado	gl	Sig.	Chi- cuadrado	gl	Sig.	Chi- cuadrado	gl	Sig.	Chi- cuadrado

1132,224	74,636	14	,000	61,356	14	,000	61,356	14	,000
----------	--------	----	------	--------	----	------	--------	----	------

Tabla 64. Variables en la ecuación primer modelo de cox

	B	Sig.	Exp(B)	Ic95% Exp(B)	
	Inferior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Edad media	,377	,051	1,458	,998	2,130
Sexo	-,807	,023	,446	,222	,897
Histología	-1,414	,011	,243	,081	,726
Extension (localizado)		,597			
Regional	,287	,199	1,333	,860	2,067
Diseminado	,324	,453	1,383	,593	3,226
Desconocido	-,240	,831	,787	,087	7,087
Tratamientos (cirugía)		,000			
Radioterapia	,237	,544	1,268	,589	2,728
Quimioterapia	1,493	,000	4,449	2,081	9,513
Paliativos	2,009	,000	7,453	3,109	17,864
Cirugia + Radioterapia	-,033	,920	,967	,505	1,853
Radioterapia + Quimiot	,962	,058	2,617	,968	7,080
Otros	,715	,026	2,043	1,091	3,829

Demora	-,133	,490	,875	,599	1,278
TPM	-,221	,687	,801	,273	2,357

No se han mostrado factores pronósticos independientes ni la extensión tumoral, ni la demora de 40 y más días desde diagnóstico al tratamiento ni la presencia de tumores primarios múltiples.

En cualquier caso somos conscientes que la variable edad, no alcanza la significación estadística, y además el límite inferior del intervalo de confianza es cuasi uno (0.998), sin embargo la vamos a introducir en el segundo modelo porque es biológicamente plausible que la edad tenga algo que ver en la supervivencia.

Si tuviésemos en cuenta sólo este modelo diríamos que se han mostrado como factores pronósticos negativos los siguientes:

Los de 60 y más con respecto a los menores de 60 años

Con respecto al tratamiento quirúrgico solo:

La quimioterapia

Tratamientos paliativos

Rx + Qx

Otros tratamientos

Igualmente se han comportado como un factores pronóstico positivos:

El ser mujer con respecto al varón

Las formas histológicas que hemos denominado “otras histologías”

A partir de este modelo procedemos a construir un segundo modelo que sólo contenga aquellas que han mostrado un nivel de significación con una $p < 0.5$.

SEGUNDO MODELO DE COX

En este segundo modelo (Tabla XLII) hemos incluido las mismas variables que en el modelo anterior, exceptuando la variable extensión tumoral, demora y tumores primarios múltiples.

Tabla 65. Pruebas omnibus sobre los coeficientes del modelo(a,b)

-2 log de la verosimilitud	Global (puntuación)			Cambio desde el paso anterior			Cambio desde el bloque anterior		
Chi- cuadrado	gl	Sig.	Chi- cuadrado	gl	Sig.	Chi- cuadrado	gl	Sig.	Chi- cuadrado
1134,702	68,819	9	,000	58,878	9	,000	58,878	9	,000

Tabla 66. Variables de la ecuacion segundo modelo de cox

	B	Sig.	Exp(B)	Ic95% para Exp(B)	
	Inferior	Inferior	Superior	Inferior	Superior
Edad	,356	,061	1,428	,984	2,071
Sexo	-,921	,006	,398	,205	,772
Histología	-1,438	,007	,237	,084	,674
Tratamientos		,000			
Radioterapia	,231	,549	1,260	,592	2,681
Quimioterapia	1,588	,000	4,894	2,352	10,184
Paliativos	2,106	,000	8,214	3,613	18,675
Cirugia + Radioterapia	,014	,966	1,014	,534	1,926
Radioterapia+ Quimiot	1,095	,027	2,990	1,131	7,904
Otros	,815	,009	2,259	1,230	4,148

Este modelo nos indica se han comportado como factores pronósticos negativos:

Los de 60 y más con respecto a los menores de 60 años

Con respecto al tratamiento quirúrgico solo:

La quimioterapia

Tratamientos paliativos

Rx + Qx

Otros tratamientos

Igualmente se han comportado como un factores pronóstico positivos:

El ser mujer con respecto al varón

Las formas histológicas que hemos denominado "otras histologías".

Se ha elegido el segundo Modelo de COX por dos razones: haber descartado aquellas variables que no han alcanzado la significación estadística y porque el segundo modelo presentó un test de máxima verosimilitud mayor $-2 \log 1134$, mientras que el primero fue de $-2 \log 1132$.

KANTOLA et al,²¹⁹ encuentra como factores pronósticos negativos, la extensión tumoral, así como la forma histológica, en nuestro caso no hemos encontrado que la extensión se comportase como un factor pronóstico negativo, por su parte LIN et al,²⁷⁴ tampoco encuentra que la extensión tumoral se asocie como factor pronóstico negativo; si es cierto que la forma histológica si, ya que las denominadas "otras histologías " se han comportado como un factor pronóstico positivo.

NIGAURI et al²⁷⁵ encuentra que no se han comportado como factores pronósticos independientes, la edad (mayores de 60 años), ni la extensión ni el tratamiento con radioterapia sólo, igual que nos sucede a nosotros.

Hyam et al²⁷⁶ publican que la mortalidad es mayor entre los pacientes mayores, y en concreto entre los de 60 y más años.

Otros investigadores utilizando este mismo método pero abordando otros tumores encuentran como un factor pronóstico negativo la demora de 40 y más días, si bien concluían que esta variable se les había comportado como un confounding así como la existencia de tumores (Cabrera, Pedrito y Gema).

CONCLUSIONES

1. La edad media de nuestros pacientes ha sido de 60,3 (dT = 11,987).
2. El cáncer de base de lengua se ha detectado con mayor frecuencia en los varones. Razón de sexo de 7.8.
3. La forma histológica más abundante ha sido el carcinoma de células escamosas que representaron 92,1%, siendo dominante la extensión regional.
4. El 63,3% de los casos se presentaron en estadios regionales.
5. El tratamiento más frecuente ha sido la combinación de cirugía más radioterapia.
6. La mortalidad por progresión del tumor encontrada a lo largo del estudio ha sido de 61.1%.
7. La supervivencia en el primer, quinto y décimo año ha sido del 75%; 34% y 21% respectivamente.
8. Se han mostrado factores pronósticos positivos ser mujer, las formas histológicas que hemos denominado "otras histologías".
9. Se han mostrado factores pronóstico negativos tener 60 años o mas con respecto a los menores de esa edad, con respecto al tratamiento solo quirúrgico, la quimioterapia, tratamientos paliativos asi como la combinación de Rx + Qx.
10. La demora no se ha comportado como un factor pronostico independiente.

ABREVIATURAS

ACS

American Cancer Society

AJCC

American Joint Committee on Cancer

ANOVA

Analysis of variance

APC

Cambio porcentual anual (*Annual Percentage change*)

Ca

Carcinoma

CCE

Carcinoma de células escamosas

CIE

Clasificación internacional de enfermedades

CIE-O3

Clasificación internacional de enfermedades aplicada a oncología tercera versión.

CM

Comunidad de Madrid.

COCE

Carcinoma Oral de Células Escamosas.

DE

Desviación estándar.

GLOBOCAN

(International Agency for Research on Cancer World Health Organization).

IARC

Internacional Agency for Research on Cancer.

IC

Intervalo de confianza.

LRD

Local, Regional y Diseminado.

NCI

National Cancer Institute.

OMS

Organización Mundial de la Salud

RA

Riesgo Acumulado.

SAI

Sine Alter Indicatio.

SEER

Surveillance, epidemiology and end results.

SIDC

Sistema de intercambio de datos de cáncer

TPM

Tumor primario múltiple.

VHS

Virus Herpes simple.

VPH

Virus del Papiloma Humano.

BIBLIOGRAFIA

- 1 CDCP Cancer Day cdc.gov/Features/WorldCancerDay/ 2012.
- 2 Globocan 2008, IARC, 2010.
- 3 Centro Nacional de Epidemiología Instituto de Salud Carlos III Situación del Cancer en España 1.975-2006.
- 4 Parkin DM, Pisani P, Ferlay J. Estimates of the worldwide incidence of eighteen majorcancers in 1985. *Int J Cancer* 1993;54:1-13.
- 5 Pisani P, Parkin DM, Ferlay J. Estimates of the worldwide mortality from eighteen major cancers in 1985. Implications for prevention and projections of future burden. *Int J Cancer* 1993;55:891-903.
- 6 IARC. IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Vol.38: Tobacco smoking. Lyon: International Agency for Research on Cancer,1986.
- 7 IARC. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 44. Alcohol drinking. Lyon: IARC, 1988:
- 8 IARC. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Vol. 37. Tobacco habits other than smoking: betel-quid and areca-nut chewing, and some related nitrosamines. Lyon: IARC, 1985:
- 9 McLaughlin JK, Gridley G, Block G, et al. Dietary factors in oral and pharyngeal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1988;80:1237-1243.
- 10 Franceschi S, Bidoli E, Barón AE, et al. Nutrition and cancer of the oral cavity andpharynx in north-east Italy. *Int J Cancer* 1991;47:20-25.
- 11 Schantz, SP, Yu, GP. Head and neck cancer trends in young americans, 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, Mar 2002; 128: 268-74.
- 12 Pomar Blanco P. Gil-Carcedo García LM, Vallejo Valdezate LA.. Seguimiento prospectivo de 27 tumores de la orofaringe. *Acta Otorrinolaring Esp* 2000; 51(2)105-112
- 13 Mak-Kregar S, Hilgers FJ, Levendag PC, Manni JJ, Lubsen H, Roodenburg JL, Van Der Beek JM, Van Der Meij AG. A nation-wide study of the epidemiology, treatment and survival of oropharyngeal carcinoma in The Netherlands. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1995; 252: 133-
- 14 Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al.: Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. *Int J Cancer* 94 (2): 153-6, 2001.
- 15 D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al.: Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 356 (19): 1944-56, 2007.

-
- 16 Yokoyama A, Watanabe H, Fukuda H, et al.: Multiple cancers associated with esophageal and oropharyngolaryngeal squamous cell carcinoma and the aldehyde dehydrogenase-2 genotype in male Japanese drinkers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11 (9): 895-900, 2002.
- 17 Global Cancer Statistics, 2002 DOI: 10.3322/canjclin.55.2.74CA Cancer J Clin 2005;55;74-108 D. Max Parkin, Freddie Bray, J. Ferlay and Paola Pisani
- 18 Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Cancer mortality in Europe, 1990–1994, and an overview of trends from 1955 to 1994. *Eur J Cancer* 1999;35:1477–516.
- 19 Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A metaanalysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001;85:1700–5.
- 20 Levi F, Lucchini F, Negri E, Boyle P, La Vecchia C. Mortality from major cancer sites in the European Union, 1955–1998. *Ann Oncol* 2003;14:490–5.
- 21 Shantz SP, Yu GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans, 1973–1997, with a special analysis for tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128:268–74.
- 22 Horner MJ RL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, et al S E E R Cancer Statistics Review, 1975- 2006, National Cancer Institute Bethesda, MD.
- 23 Wong, X. Z., The results from a smoking prevalence survey in China. In Ne'eufos r Tobacco Control. Chinese Health Education Institute, Beijing, 1988.
- 24 Zheng, T., Boyle, P. and Hu, H., er al., Tobacco smoking, alcohol consumption, and risk of oral cancer: a case-control study in Beijing, People's Republic of China. *Cancer Causes Control*, 1990, 1, 173-179.
- 25 Tyczynski JE, Démaret E, Parkin DM. Standards and Guidelines for Cancer Registration in Europe. IARC Technical Publication No. 40. Lyon 2003.
- 26 Sánchez-Garrido V, Izquierdo-Font A, Beltran-Fabregat M, Viladiu Quemada P. Epidemiology of Cervical Invasive Cancer in the Gerona Health Area from 1980 to 1989. *Cancer Population Records of Gerona. Rev Esp Salud Publica* 1997 Jan 1.
- 27 Coleman MP, Gatta G, Verdecchia A, et al EURO CARE 3 summary cáncer survival in Europe at the end of the 20th century *Ann Oncol* 2003: 14 Suppl5: v128-149
- 28 Gonzalez Navarro A. Controles de calidad en los registros hospitalarios de la Comunidad Autónoma de Madrid. Tesis doctoral. Madrid: Universidad Complutense 2003
- 29 Negro Rj, Bray F, Ferlay J, Parkin DM. Incidencia del cáncer y mortalidad en la Unión Europea: Datos de los registros del cáncer y las estimaciones de incidencia nacional para 1990. *Eur. J. Cancer Dec.* 1997, 33 (14): 2440.

-
- 30 Lu JB, Sun XB, Dai DX, Zhu SK, Chang QL, Liu SC, Duan WJ. Epidemiology of gastroenterologic cancer in Henan Province, China. *World J. Gastroenterol.* 2003; 9 (11): 2400-2403.
- 31 <http://www.eurocare.it/Results/tabid/79Default.aspx>.
- 32 De Angelis R, Francisci S, Baili P, et al. The EURO CARE-4 database on cancer survival in Europe: data standardisation, quality control and methods of statistical analysis. *Eur J Cancer* 2009; 45 : 909-930.
- 33 Sistema de intercambio de datos de la comunidad e Madrid. Manual de procedimientos de los registros de tumores hospitalarios: registro general. Oficina regional de coordinación oncológica CAM, editor. Version 4.3. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería Sanidad CAM. 2008.
- 34 Sistema de Intercambio de datos de la Comunidad de Madrid. Manual de criterios de codificación y del proceso de registro de los casos en los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Estandares y diccionario de los datos. Oficina regional de coordinación oncológica CAM, editor. Version 5. Madrid, SIDC/ORCO, Consejería de Sanidad CAM. 2/2006.
- 35 Mortalidad por cáncer y otras causas en España. Año 2005 Elaboración: FCAECC Julio 2007
- 36 Slaughter DL, Southwick HW, Smejkal W y cols. "Field cancerization" in oral stratified squamous epithelium: clinical implications of multicentric origin. *Cancer (Phila)* 1953;6:963.
- 37 Braakhuis BJ, Tabor MP, Kumer JA, Leemans CR, Brakenhoff RH. A genetic explanation of Slaughter's concept of field cancerization : evidence and clinical implications. *Cancer Res* 2003; 63: 1727-1730.
- 38 Willingham AT, Deveraux QL, Hampton GM, et al. RNAi and HTS: exploring cancer by systematic loss-of-function. *Oncogene* 2004; 23: 8392-400.
- 39 Hartwell LH, Kastan MB. Cell cycle control and cancer. *Science* 1994; 266: 1821-8.
- 40 Satyanarayana A, Rudolph KL. p16 and ARF: activation of teenage proteins in old age. *J Clin Invest* 2004; 114: 1237-40.
- 41 De Vicente J.C. y cols. Expresión de las proteínas de los proto-oncogenes ErbB-3 y ErbB-4 en el carcinoma oral de células escamosas: estudio piloto. *Med Oral* 2003; 8: 374-81.
- 42 Scully C, Field JK, Tanzawa H, Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma (SCCHN): 1. Carcinogen metabolism, DNA repair and cell cycle control. *Oral Oncol* 2000; 36: 256-263.
- 43 Scully C, Field JK, Tanzawa H, Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma: 2. Chromosomal aberrations. *Oral Oncol* 2000; 36: 311-327.

-
- 44 DeVita, Vincent T., Theodore S. Rosenberg, Steven A. Título: DeVita, Hellman y el cáncer de Rosenberg: Principios y práctica de la oncología, 8^a Edición Copyright©2008 Lippincott Williams & Wilkins
- 45 Loro L. y cols. Cell death regulation in oral squamous cell carcinoma: methodological considerations and clinical significance. *J Oral Pathol Med* 2003;32: 125-38.
- 46 Hethcote HW, Knudson AG Jr. Model for the incidence of embryonal cancers: application to retinoblastoma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1978; 75: 2453-7.
- 47 López –Martínez M. y cols. Aplicaciones clínicas del diagnóstico de las alteraciones de p53 en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello. *Med Oral* 2002; 7: 108-20.
- 48 Saiz Rodríguez A. Bases moleculares del cáncer oral. *Med Oral* 2001;6: 342-9.
- 49 Schoelch M. y cols. Cell cycle proteins and the development of oral squamous cell carcinoma. *Oral Oncology* 35 (1999) :333-42.
- 50 Kudo Y. y cols. p27Kip1 Accumulation by Inhibition of Proteasome Function Induces Apoptosis in Oral Squamous Cell Carcinoma Cells. *Clinical Cancer Research* Vol. 6, 916-923, March 2000.
- 51 Vera Sempere F.J., Navarro Hervás M. Sobreexpresión del gen supresor p53 en el cáncer oral. *Medicina Oral* 1997; 2: 283-96.
- 52 Venkatesan T.K. et al. Prognostic Significance of p27 Expression in Carcinoma of the Oral Cavity and Oropharynx. *Laryngoscope* 109: August 1999.
- 53 Kuo MY., Hsu HY., Kok SH., Kuo RC., Yang H., Hahn LJ., Chiang CP. Prognostic role of p27 (Kip1) expression in oral squamous cell carcinoma in Taiwan. *Oral Oncol* 2002 Feb;38 (2): 172-8.
- 54 Jefferies S., Foulkes W.D. Genetic mechanisms in squamous cell carcinoma of the head and neck. *Oral Oncology* 37 (2001) 115-26.
- 55 Pateromichelakis S. y cols. The FHIT gene in oral squamous cell carcinoma: allelic imbalance is frequent but cDNA aberrations are uncommon. *Oral Oncology* 36 (2000) 180-8.
- 56 Nieto A., Ramos MR. Rising trends in oral cancer mortality in Spain, 1975-94. *J Oral Pathol Med.* Mar; 31(3): 147-52. 2002.
- 57 Cáncer Nota descriptiva N°297 Febrero de 2012
- 58 Taneja C, Allen H, Koness RJ, Radie-Keane K, Wanebo HJ. Changing patterns of failure of head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, Mar 2002; 128: 324-27.
- 59 M, Takahashi H, Yao K, Nakayama M, Nagai H, Moneda S. Head and Neck Malignancy Statistics at Kitasato University. *Acta Otolaryngol* 2002; Suppl 547: 6–10.

-
- 60 De Graeff A, De Leeuw JR, Ros W, Hordijk G, Blijham G; Winnubst J. Long-Term Quality of Life of Patients With Head and Neck Cancer. *Laryngoscope* 2000; 110(1): 98-106
- 61 Bhattacharyya N. A Matched Survival Analysis for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in the Elderly. *Laryngoscope* 2003; 113(2): 368-372.
- 62 Terrell JE, Ronis DL, Fowler KE, Bradford CR, Chepecha DB, Prince ME, Teknos TN, Wolf GT, Duffy SA. Clinical Predictors of quality of life in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, April 2004; 130: 401-08.
- 63 Bjordal K, Ahlner-Elmqvist M, Hammerlid E, Boysen M, Evensen JF, Biorklund A, Jannert M, Westin T, Kaasa S. A Prospective Study of Quality of Life in Head and Neck Cancer Patients. Part II: Longitudinal Data. *Laryngoscope* 2001; 111(8): 1440-1452.
- 64 Hall SF, Boysen M, Groome PA, Mackillop W. Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck in Ontario, Canada, and in Southeastern Norway. *Laryngoscope* 2003; 113(4): 695-701.
- 65 Martin C, Lozano A, Criado D, Del Cañizo A. Epidemiología del cáncer faringelaríngeo en la provincia de Salamanca. Protocolo de recogida de datos. *Anales O.R.L. Iber.-Amer.* 1988; XV (1): 15-28.
- 66 Silverman Jr. ORAL CANCER. 4th Edition. 1998. B.C. Decker Inc. Hamilton. London. American Cancer Society.
- 67 Okamoto M, Takahashi H, Yao K, Nakayama M, Nagai H, Moneda S. Head and Neck Malignancy Statistics at Kitasato University. *Acta Otolaryngol* 2002; Suppl 547: 6-10.
- 68 International Agency for Research on Cancer Tobacco Smoking. IARC Monograph on the evaluation of the carcinogenic risk of Chemicals to humans. Washington DC: IARC; 1986.
- 69 Marandas P, Marandas N. Situation actuelle des cancers des voies aéro-digestives supérieures en France et données épidémiologiques. In: Marandas P. Editor. *Cancers des voies aéro-digestives supérieures. Données actuelles.* Masson. Issy-les-Moulineaux. 2004: 3-19.
- 70 Rothman K, Keller A. The effect of joint exposure to alcohol and tobacco on risk of cancer of the mouth and pharynx. *J Chron Dis* 1973; 25: 711-716.
- 71 Mac-Farlane GJ, Zheng T, Marshall JR et al. Alcohol, tobacco, diet and the risk of oral cancer; a pooled analysis of three case-control studies. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 1995; 31: 181-187.
- 72 Zheng T, Holford T, Chen Y, Jiang P, Zhang B, Boyle P. Risk of tongue cancer associated with tobacco smoking and alcohol consumption : a case - control study. *Oral Oncol* 1997 : 33: 82-85

-
- 73 ACTA MÉDICA GRUPO ÁNGELES. Volumen 3, No. 4, octubre-diciembre 2005 MG Dr. José Francisco Gallegos Hernández, Grupo Oncológico Valle de México, Hospital Ángeles Lomas.
- 74 Nieto A., Ramos MR. Rising tends in oral cancer mortality in Spain, 1975-94. J Oral Pathol Med. Mar; 31(3): 147-52. 2002.
- 75 Scully C, Field JK, Tanzawa H, Genetic aberrations in oral or head and neck squamous cell carcinoma: 3 Clinico-pathological applications. Oral Oncol 2000; 36: 404-413
- 76 Zhang ZF, Morgenstern H, Spitz MR et al. Marijuana use and increased risk of squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Epidemiol Biomark Prev 1999; 8: 1071-1078.
- 77 Maier H, Sennewald E, Séller GF et al. Chronic alcohol consumption- the key risk factor for pharyngeal cancer. Otolaryngol head Neck Surg 1994; 110: 168-173.
- 78 Altieri, A Bosetti C, Gallus S, et al Wine, beer and spirits and risk of oral and pharyngeal cancer: afrom Italy and Switzerland Oral Oncol 2004;40: 904-909.
- 79 Brugere J, Guenel P, Leclerc A. Differential effects of tobacco and alcohol in cancer of the larynx, pharynx an mouth. Cancer 1986; 57: 39-45.
- 80 Davidson BJ. Epidemiology and Etiology. In: Shah JP. Editor. Cancer of the head and neck. Hamilton. B.C. Deckers Inc. 2001: 1-19.
- 81 Lynch, Brightman G, Medicina bucal de Burket 9ª edn Mexico :McGraw-Hill Interamericana 1.996.
- 82 Hindle I, Downer MC, Moles DR, Speight PM. Is alcohol responsible for more intra-oral cancer? Oral Oncol. 2000 Jul;36(4):328-33.
- 83 Papel pronostico de los FACTORES CLINICOS EPIDEMIOLOGICOS EN UNA COHORTE DE PACIENTES CON CANCER DE CAVIDAD ORAL Y OROFARINGE. Marta Sandoval Puig Tesis Doctoral Universidad de Barcelona, 2003
- 84 Nieto A., Ramos MR. Rising tends in oral cancer mortality in Spain, 1975-94. J Oral Pathol Med. Mar; 31(3): 147-52. 2002.
- 85 De Vita. CANCER. PRINCIPLES AND PRACTICE. 5th edition. (735 740; 771-793)
- 86 Ragin CC, Modugno F, Gollin SM. The epidemiology and risk factors of head and neck cancer: a focus on human papillomavirus. J Dent Res 2007; 86(2):104-114.
- 87 Gordon SC, Ganatra S, Foong CF, Sroussi HY. Viral infections of the mouth. Medscape Reference. "<http://emedicine.medscape.com/article/1079920-overview#showall>". Accessed June 22, 2011.

-
- 88 Vidal L, Gillison ML. Human papillomavirus in HNSCC: recognition of a distinct disease type. *Hematol Oncol Clin North Am* 2008;22(6):1125-1142.
- 89 D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al. Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2007;356(19):1944-1956.
- 90 Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho CH, Lippman SM, Tsao AS. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol* 2010;2:15.
- 91 Gillison ML, Koch WM, Capone RB, et al. Evidence for a causal association between human papillomavirus and a subset of head and neck cancers. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(9):709-720.
- 92 Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al; Retrospective International Survey and HPV Time Trends Study Group. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study. *Lancet Oncol* 2010;11(11): 1048-1056.
- 93 Watson M, Saraiya M, Ahmed F, et al. Using population-based cancer registry data to assess the burden of human papillomavirus associated cancers in the United States: overview of methods. *Cancer* 2008;113(10 suppl):2841-2854.
- 94 Centers for Disease Control and Prevention. Human papillomavirus (HPV)-associated cancers: number of HPV-associated cancer cases per year. "www.cdc.gov/CANCER/hpv/statistics/cases.htm". Accessed June 22, 2011.
- 95 Paz IB, Cook N, Odom-Maryon T, Xie Y, Wilczynski SP. Human papillomavirus (HPV) in head and neck cancer: an association of HPV 16 with squamous cell carcinoma of Waldeyer's tonsillar ring. *Cancer* 1997;79(3):595-604.
- 96 Pai SI, Westra WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annu Rev Pathol* 2009;4:49-70.
- 97 Psyrri A, DiMaio D. Human papillomavirus in cervical and head-and-neck cancer. *Nat Clin Pract Oncol* 2008;5(1):24-31.
- 98 Liang XH, Lewis J, Foote R, Smith D, Kademani D. Prevalence and significance of human papillomavirus in oral tongue cancer the Mayo Clinic experience *J Oral Maxillofac Surg* 2008;66:1875-1880.
- 99 Dahlgren L, Dahlstrand HM, Lindquist D, et al. Human papillomavirus is more common in base of tongue than in mobile tongue cancer and is a favorable prognostic factor in base of tongue cancer patients. *Int J Cancer* 2004; 112: 1015-1019.

-
- 100 Franceschi S., Muñoz N., Bosch XF., Snijders P., Walboomers J. Human Papillomavirus and Cancers of the Upper Aerodigestive Tract: A Review of Epidemiological and Experimental Evidence. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention*. Vol. 5, 567- 575, July 1996.
- 101 Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, et al. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. *Int J Epidemiol* 2010;39(1):166-181
- 102 Kreimer AR, Alberg AJ, Daniel R, et al. Oral human papillomavirus infection in adults is associated with sexual behavior and HIV serostatus. *J Infect Dis* 2004;189(4):686-698.
- 103 D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2009;199(9):1263-1269.
- 104 Kreimer AR. Oral sexual behaviors and the prevalence of oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2009;199(9):1253-125
- 105 Rintala M, Grénman S, Puranen M, Syrjänen S. Natural history of oral papillomavirus infections in spouses: a prospective Finnish HPV Family Study. *J Clin Virol* 2006;35(1):89-94.
- 106 Rintala MA, Grénman SE, Puranen MH, et al. Transmission of high-risk human papillomavirus (HPV) between parents and infant: a prospective study of HPV in families in Finland. *J Clin Microbiol* 2005;43(1):376-381..
- 107 Smith EM, Parker MA, Rubenstein LM, Haugen TH, Hamsikova E, Turek LP. Evidence for vertical transmission of HPV from mothers to infants. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2010;2010:326-369.
- 108 Hernandez BY, Wilkens LR, Zhu X, et al. Transmission of human papillomavirus in heterosexual couples. *Emerg Infect Dis* 2008;14(6):888-894.
- 109 Kreimer AR, Alberg AJ, Daniel R, et al. Oral human papillomavirus infection in adults is associated with sexual behavior and HIV serostatus. *J Infect Dis* 2004;189(4):686-698.
- 110 D'Souza G, Agrawal Y, Halpern J, Bodison S, Gillison ML. Oral sexual behaviors associated with prevalent oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2009;199(9):1263-1269.
- 111 Kreimer AR. Oral sexual behaviors and the prevalence of oral human papillomavirus infection. *J Infect Dis* 2009;199(9):1253-1254.
- 112 Rintala M. Grenman S, *Int J Epidemiol*. 2010 Feb;39(1):166-81. Epub 2009 Dec 18. Sexual behaviours and the risk of head and neck cancers: a pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology (INHANCE) consortium. Heck JE, Berthiller J, Vaccarella S, Winn DM, Smith EM,
- 113 Chaturvedi AK, Engels EA, Anderson WF, Gillison ML. Incidence trends for human papillomavirus-related and -unrelated oral squamous cell carcinomas in the United States. *J Clin Oncol* 2008;26(4): 612-619.

-
- 114 Dayyani F, Etzel CJ, Liu M, Ho CH, Lippman SM, Tsao AS. Meta-analysis of the impact of human papillomavirus (HPV) on cancer risk and overall survival in head and neck squamous cell carcinomas (HNSCC). *Head Neck Oncol* 2010;2:15.
- 115 Fakhry C, Westra WH, Li S, et al. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst* 2008;100(4):261-269.
- 116 Ragin CC, Taioli E. Survival of squamous cell carcinoma of the head and neck in relation to human papillomavirus infection: review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2007;121(8):1813-1820.
- 117 Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010; 336(1):24-35.
- 118 Gillison ML. HPV and prognosis for patients with oropharynx cancer. *Eur J Cancer* 2009;45(suppl 1):383-385.
- 119 Vu HL, Sikora AG, Fu S, Kao J. HPV-induced oropharyngeal cancer, immune response and response to therapy. *Cancer Lett* 2010;288(2):149-155.
- 120 Bleyer A. Cancer of the oral cavity and pharynx in young females: increasing incidence, role of human papilloma virus, and lack of survival improvement. *Semin Oncol* 2009;36(5):451-459.
- 121 Howley PM, Ganem D y Lieff E. Etiology of cancers: Viruses. DNA viruses. In: De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA. Editor. *Cancer Principles & Practice on Oncology*. Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia. 2001: 158-171.
- 122 Cáncer oral. Juan Carlos de Vicente Rodríguez. Inibsa y Fundación Central Española. 2007.
- 123 Speight PM FP, Bouquot JE. The pathology of oral cáncer and precancer. *Current Diagnostic Pathol* 1996;3: 165-76.
- 124 Küffer R. Lombardi T. Premalignant lesions of the oral mucosa. A discussion about the place of oral intraepithelial neoplasia (OIN)- *Oral Oncol* 2002; 38: 125-130
- 125 Warnakulasuriya S , Johnson NW, van der Waal I. Nomenclature and classification of potentially malignant disorders of the oral mucosa *J Oral Pathol Med* 2007; 36 : 575-580
- 126 Paparella. OTORRINOLARINGOLOGIA. 3ª edición. Editorial Médica Panamericana. Buenos Aires 1991. Vol III, (2385-2415).
- 127 Kramer IR, Lucas RB, Pindborg JJ, et al.: Definition of leukoplakia and related lesions: an aid to studies on oral precancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 46 (4): 518-39, 1978.
- 128 Neville BW, Day TA: Oral cancer and precancerous lesions. *CA Cancer J Clin* 52 (4): 195-215, 2002 Jul-Aug.
- 129 Robbins. PATOLOGIA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL. 3ª edición. Nueva Editorial Interamericana. México D.F. 1987. (209-211) (441-).

-
- 130 Cruz I., Napier SS., Van der Waal I., Snijders PJ., Walboomers JM., Cowan CG. Maxwell P. Meijer CJ. Suprabasal p53 immunoexpresion is strongly associated with high grade dysplasia and risk for malignant transformation in potentially malignant oral lesions from Northern Ireland. *J Clin Pathol* 2002 Feb; 55 (2): 98-104.
- 131 Altman R, Sarg J. The cancer dictionary: revised edition. Checkmark Books, New York. 2ª edición. 2000.
- 132 Henson DE, Ries L, Shambaugh EM: Survival Results Depend on the Staging System. *Semin Surg Oncol* 1992; 8: 57-61.
- 133 Sobin LH, Wittekind Ch. (edits.). *TNM Classification of Malignant Tumours* 5th Ed. UICC (Internacional Union Against Cancer); New York, Wiley & Sons, Inc., Publication; 1997.
- 134 MacLennan R: Datos sobre el paciente que deberían recogerse en un registro de cáncer. En: Jensen OM, Parkin DM y cols. (edits.): *Registros de Cáncer. Principios y métodos*. Lyon, Agencia Internacional de Investigación sobre el Cáncer (IARC); 1995: 51-76.
- 135 Silverman Jr. *ORAL CANCER*. 4th Edition. 1998. B.C. Decker Inc. Hamilton. London. American Cancer Society.
- 136 Woolgar JA, Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2006; 42: 229-239
- 137 D'Souza G, Kreimer AR, Viscidi R, et al.: Case-control study of human papillomavirus and oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 356 (19): 1944-56, 2007.
- 138 Hu KS, Harrison LB, Culliney B, et al.: Cancer of the oropharynx. In: Harrison LB, Sessions RB, Hong WK, eds.: *Head and Neck Cancer: A Multidisciplinary Approach*. 2nd ed. Philadelphia Pa: Lippincott Williams & Wilkins, 2004, pp 306-51
- 139 Lindberg R: Distribution of cervical lymph node metastases from squamous cell carcinoma of the upper respiratory and digestive tracts. *Cancer* 29 (6): 1446-9, 1972.
- 140 Shah JP, Cervical lymph node metastases-diagnostic, therapeutic, and pronostic implication. *Oncology (Williston Park)* 1990; 4: 61-69; discussion 72,76.
- 141 Takagi M, Kayano T, Yamamoto H, et al. Causes of oral tongue cáncer treatment failures. Analysis of autopsy cases *Cancer* 1992; 69: 1081-1087
- 142 Tabor MP, Brakenhoff RH, Ruijter- Schippers HJ, et al. Multiple head and neck tumors frequently originate from a single preneoplastic lesion *Am J Pathol* 2002; 161: 1051-1060.
- 143 Bryne M, Koppang HS, Lilleng R, Kjaerheim A, Malignancy grading of the deep invasive margins of oral squamous cell carcinomas has high prognostic value *J Pathol* 1992; 166: 375-381.

-
- 144 Spiro RH, Huvos AG, Wong GY, Spiro JD, Ginecco CA, Strong EW, Predictive value of tumor thickness in squamous carcinoma confined to the tongue and floor of the mouth *Am J Surg* 1986; 152: 345-350
- 145 Woolgar JA, Histopathological prognosticators in oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2006; 42: 229-239.
- 146 De Vita. *CANCER. PRINCIPLES AND PRACTICE*. 5th edition. (735-740;771-793)
- 147 Robbins T. *Advances in Head and Neck Oncology*. McNaughton and Gunn. Singular Publishing Group, Inc. 1998; United States of America.
- 148 Pande P., Soni S., Kaur J., Agarwal S., Mathur M., Shukla NK., Ralhan R. Prognostic factors in betel and tobacco related oral cancer. *Oral Oncol* Jul; 38 (5): 491-9. 2002.
- 149 Kuo MY., Hsu HY., Kok SH., Kuo RC., Yang H., Hahn LJ., Chiang CP. Prognostic role of p27 (Kip1) expression in oral squamous cell carcinoma in Taiwan. *Oral Oncol* 2002 Feb; 38 (2): 172-8.
- 150 Schwartz S. R. , Yueh, B., McDougall J., Daling J, Schwartz S. Human Papillomavirus infection and survival in oral squamous cancer: A population-based study. *Otolaryngology – Head and Neck Surgery*. 125 (1): 1-9, July 2001.
- 151 Mork J., Lie K., Glatre E., Hallmans G., Jellum E., Koskela P., Moller B., Pukkala E., Schiller J., Youngman L., Lehtinen M., Dillner J. Human Papillomaviruses Infection as a Risk Factor for Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2001; 344: 1125-31
- 152 Silverman Jr. *ORAL CANCER*. 4th Edition. 1998. B.C. Decker Inc. Hamilton. London. American Cancer Society
- 153 Gujrathi D., Kerr P., Anderson B., Nason R.. Treatment Outcome of Squamous Cell Carcinoma of the Oral Tongue. *The journal of Otolaryngology*, Volume 25, number 3, 1996.
- 154 Gil Z, Fliss DM, Contemporary management of head and neck cancers. *Isr Med Assoc J* 2009 : 11: 296-300
- 155 Shah JP, Andersen PE, Evolving role of modifications in neck dissection for oral squamous carcinoma. *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995; 33: 3-8
- 156 Fakih AR, Rao RS, Borges AM, Patel AR, Elective versus therapeutic neck dissection in early carcinoma of the oral tongue *Am J Surg* 1989; 158: 309-313
- 157 Kraus DH, Vastola AP, Huvos AG, Spiro RH Surgical management of squamous cell carcinoma of the base of the tongue *Am J Surg* 1993; 166: 384-388
- 158 Gil Z, Fliss DM, Contemporary management of head and neck cancers. *Isr Med Assoc J* 2009: 11: 296-300.
- 159 Shah JP, Andersen PE, Evolving role of modifications in neck dissection for oral squamous carcinoma *Br J Oral Maxillofac Surg* 1995; 33: 3-8

-
- 160 Lydiatt DD, bbins KT, Byers RM, Wolf PF, Treatment of stagel and II oral tongue cáncer. Head Neck 1993: 15: 308-312.
- 161 Sultan MR, Coleman JJ, 3rd. Oncologic and functional considerations of total glossectomy. Am J Surg 1989: 158: 297-302
- 162 Biller Hf, Lawson W, Baek SM, Total glossectomy. A technique of reconstruction eliminating laryngectomy. Arch Otolaryngol 1983: 109: 69-73
- 163 Tiwari, RM, Greven AJ, Karin AB, Snow GB, Total glossectomy recontruction and rehabilitation. J Laryngol Otol 1989: 103: 917-921)
- 164 Harrison, D. The questionable value of total 1983: 6: 632-638 .
- 165 Parsons JT, Mendenhall Wm, Stringer SP, Cassini NJ, Million RR, An analysis of factors influencing the outcome of postoperative irradiation for squamous cell carcinoma of the oral cavity. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997: 39: 137-148
- 166 Guchelaar Hj, Vermes A, Meerwaldt JH, Radiation-induced xerostomía: pathophysiology, clinical course and supportive treatment. Support Care Cancer 1997: 5: 281-288.
- 167 Henk JM, Treatment of oral cáncer by interstitial irradiation using iridium-192 Br J Oral Maxillofac Surg 1992: 30: 355-359.
- 168 Podd TJ , Carton AT, Barrie R, et al. Treatment of oral cancers using iridium-192 interstitial irradiation Br J Oral Maxillofac Surg 1994: 32: 207-213
- 169 Vikram B, Importance of the time interval between surgery and postoperative radiation therapy in the combined management of head & neck cáncer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1979: 5: 1837-1840
- 170 Last Medical Review: 4/11/2011 Copyright American Cancer Society
- 171 Schrijvers AH, Quak JJ, Uyterlinde AM, et al MAb U36, a novel monoclonal antibody successful in immunotargeting of squamous cell carcinoma of the head and neck. Cancer Res 1993: 53: 4383-4390.
- 172 Hancock SB, Krempf GA, Canfield V, Bogardus C, Kojouri K, Kaneaster SK, Medina JE. Treatment of base of tongue cancer with paclitaxel, ifosfamide, and cisplatinum induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy. Laryngoscope. 2008 Aug;118(8):1357-61.
- 173 Int J Oral Maxillofac Surg 2000 Apr;29(2):119-25 Rapid tumor necrosis induced by electrochemotherapy with intratumoral injection of bleomycin in a hamster tongue cancer
- 174 Manual de criterios de codificación y del proceso de registro de los casos en los registros de tumores hospitalarios: Registro General. Estándares y diccionario de los datos. Sistema de Intercambio de datos del Cáncer de la Comunidad Autónoma de Madrid. Version 5 ed. Madrid: CAM; 2006.
- 175 Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal, 23750 (Boletín Oficial del Estado nº 289). (1999).

-
- 176 Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, 22188 (Boletín Oficial del Estado nº 274). (2002).
- 177 Fritz AG. International classification of diseases for oncology : ICD-O. 3rd ed ed. Geneva: World Health Organization; 2000.
- 178 American Joint Committee on Cancer: AJCC cancer staging manual. 6th ed New York: Springer-Verlag 2008 .
- 179 VF G. The International Cancer Patient Data Exchange System (ICPDES): system manual: a project of the Comité on International Collaborative Activities (CICA) Geneva: International Union Against Cancer; 1982 Contract No.: Document Number].
- 180 American Joint Committee on Cancer: AJCC cancer staging manual. 7th ed New York, NY : Springer- 2010 .
- 181 Curado MP ON, Ries LAG, Sripilung H, Young J, et al. . International rules for multiple primary cancers. International Classification Diseases - Oncology. 3th ed.2004 Lyon: IARC.WHO.ENCR.;
- 182 Horner MJ RL, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlader N, Altekruse SF, Feuer EJ, Huang L, Mariotto A, Miller BA, Lewis DR, Eisner MP, Stinchcomb DG, Edwards BK SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. Bethesda: National Cancer Institute; 2008 [updated 2008 November; cited 2009 June 27]; Available from: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2006/.
- 183 Cokkinides V BP, Siegel R, Ward EM, Thun MJ. GA: American Cancer Society, 2007. Cancer Prevention & Early Detection Facts & Figures. Atlanta; 2008.
- 184 SPSS. Statistical Package for the Social Sciences. 15.0.1.S. pn 32307034 sn 9900944 ed. Chicago: SPSS, Inc.; 2006.
- 185 Micheli A, Baili P, Quinn M, Mugno E, Capocaccia R, Grosclaude P. Life expectancy and cancer survival in the EURO CARE-3 cancer registry areas. Ann Oncol 2003; 14 Suppl 5:v28-v40.)
- 186 M. P. Coleman, G. Gatta, A. Verdecchia, J. Estève, M. Sant, H. Storm, C. Allemani, EURO CARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century Annals of Oncology 14 (Supplement 5): v128–v149, 2003
- 187 De Angelis R, Francisci S, Baili P, et al. THE EURO CARE -4 database on cancer survival in Europe : data standardization, quality control and methods of statistical analysis Eur J Cancer 2009; 45: 909-930
- 188 Kaplan E, Meier, P. Non-parametric estimation from incomplete observation. J Am Stat Assoc. 1958(53):457-81.
- 189 Mahesh KB, Machin D, Generic RT. Comparison of survival curves in Survival analysis a practical approach John Wiley & Sons. New York 1995 .2008. :pág . 65-96. .

-
- 190 Lee E. Nonparametric method of estimating survival function. Statistical Methods for Survival Data Analysis. New York: Wiley-Interscience Publication,. 1992. 2008. .
- 191 Lee E. Identification of prognostic factors related to survival time. Statistical methods for survival data analysis. New York: Wiley Interscience publication, 1992. 2008. :243-80. Ref Type: Generic.
- 192 Mahesh KB, Machin D. Selecting Variables within a Cox Model in Survival analysis a practical approach Jhon Willey & Sons. New York p. 143-59. 2008. Ref Type: Generic
- 193 Westreich D, Cole SR, Tien PC, Chmiel JS, Kingsley L, Funk MJ, et al. Time scale and adjusted survival curves for marginal structural cox models. Am J Epidemiol. Mar 15;171(6):691-700.
- 194 Kleinbaum D, Kupper, LL., Muller, K., Nizam, A. Dummy variables in regression, in "Applied regression analysis and other multivariable methods". Third ed. Pacific Grove. CA: Brooks/Cole Publishing Co.; 1998.
- 195 Walter SD, Feinstein AR, Wells CK. Coding ordinal independent variables in multiple regression analyses. Am J Epidemiol. 1987 Feb;125(2):319-23.
- 196 Hosmer D, Lemeshow S. Model-Building Strategies and methods for logistic regresión. In Applied logistic regresión John Wiley & Sons New Cork.:2.000. pág 84-91. 2008.
- 197 Taylor R, Najafi F, Dobson A. Meta-analysis of studies of passive smoking and lung cancer: effects of study type and continent. Int J Epidemiol. 2007 Oct;36(5):1048-59.
- 198 Sepulveda J, Bustreo F, Tapia R, Rivera J, Lozano R, Olaiz G, et al. Improvement of child survival in Mexico: the diagonal approach. Lancet. 2006 Dec 2;368(9551):2017-27.
- 199 Chapman JA, Lickley HL, Trudeau ME, Hanna WM, Kahn HJ, Murray D, et al. Ascertaining prognosis for breast cancer in node-negative patients with innovative survival analysis. Breast J. 2006 Jan-Feb;12(1):37-47.
- 200 American Joint Committee on Cancer AJCC Cancer Staging Manual 6th ed. Springer 2001
- 201 Piccirillo JF Cl, Reichman ME. SEER Survival Monograph. National Cancer Institute. Chapter 2: Cancer of the Head and Neck. SEER Web site.
- 202 Nanci. Ten Cate's Oral Histology. Development, Structure and Funcion 6th edicio. Mosby, 2003.
- 203 Zigon G, Berrino F, Gatta G, et al. Prognoses for head and neck cancers in Europe diagnosed in 1995-1999: a population- based study. Ann Oncol: 22: 165-174.
- 204 American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2005. Atlanta: American Cancer Society; 2005.

-
- 205 American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2006. Atlanta: American Cancer Society; 2006
- 206 American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2007. Atlanta: American Cancer Society; 2007.
- 207 American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2008. Atlanta: American Cancer Society; 2008.
- 208 American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2009. Atlanta: American Cancer Society; 2009.
- 209 American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2010. Atlanta: American Cancer Society; 2010.
- 210 American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2011. Atlanta: American Cancer Society; 2011.
- 211 American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012. Atlanta: American Cancer Society; 2012.
- 212 British Dental Association. Opportunistic oral cancer screening Occasional paper No 2000: 6.
- 213 K. J. Haddadin, D. S. Soutar, M. H. C. Webster, A. G. Robertson, R. J. Oliver† and D. G. MacDonald† Plastic Surgery Unit, Canniesburn Hospital, Glasgow; *Beatson Oncology Centre, Western Infirmary, Glasgow;and †Oral Pathology Unit, Glasgow Dental Hospital, Glasgow, UKBritish Journal of Plastic Surgery (2000), 53, 279–285
- 214 S. Prince, B.M.W. Bailey Squamous carcinoma of the tongue: review British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery (1999) 37, 164–174
- 215 Chen J, Eisenberg E, Krutchkoff D J, Katz R V. Changing trends in oral cancer in the United States. J Oral Maxillofac Surg 1991; 49: 1152–1158.
- 216 S. Manuel, S. K. N. Raghavan², M. Pandey¹, P. Sebastian¹ ¹Department of Surgical Oncology, Regional Cancer Centre, Trivandrum, India; ²Department of Surgery, Government Medical College, Trivandrum, India Survival in patients under 45 years with squamous cell carcinoma of the oral tongue Int. J. Oral Maxillofac. Surg. 2003; 32: 167–173 doi:10.1054/ijom.2002.0271.
- 217 JEFFREY N. MYERS, MD, PhD, TINA ELKINS, BS, DIANNA ROBERTS, PhD, and ROBERT M. BYERS, MD, Houston, Texas Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: Increasing incidence and factors that predict treatment Outcomes Otolaryngology–Head and Neck Surgery Volume 122 Number 1 :44- 51
- 218 Werner Garavello , Roberto Spreafico, Renato Maria Gaini Department of Otorhinolaryngology – Head and Neck Surgery, University of Milano-Bicocca, DNTB, Oral tongue cancer in young patients: A matched analysis Oral Oncology (2007) 43, 894– 897
- 219 Kantola S, Parikka M, Jokinen K, et al. Pronostic factors in tongue cancer – relative importance of demographi, clinical and histopathological factors. Br J Cancer 2000; 83: 614-619.

- 220 Sathyan KM, Sailasree R, Jayasurya R, et al. Carcinoma of tongue and the buccal mucosa represent different biological subentities of the oral carcinoma. *J Cancer Res Clin Oncol* 2006; 132: 601-609.
- 221 Dominguez Rojas V. et al Alcohol y Salud Publica en Piedrola Gil Medicina Preventiva y Salud Publica XI edicion 2008: 1107-1116.
- 222 El-Husseiny G, Kandil A, Jamshed A, et al. Squamous cell carcinoma of the oral tongue: an analysis of prognostic factors. *Br J Oral Maxillofac Surg* 2000;38: 193-199
- 223 Muir C, Weiland L, Upper aerodigestive tract cancer. *Cancer* 1995; 75 147 - 153.
- 224 Jaana Rautava, Marjaana Luukkaa, Kristiina Heikinheimo, Jouni Alin , Reidar Grenman , Risto-Pekka Happonen ,Squamous cell carcinomas arising from different types of oral epithelia differ in their tumor and patient characteristics and survival *Oral Oncology* (2007) 43, 911– 919
- 225 Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, Kosary CL, Ruhl J, Tatalovich Z, Cho H, Mariotto A, Eisner MP, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975-2009 (Vintage 2009 Populations), National Cancer Institute. Bethesda, MD, http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09/, based on November 2011 SEER data submission, posted to the SEER web site, April 2012
- 226 Zwetyenga N, Majoufre-Lefebvre C, Siberchicot F, Demeaux H, Pinsolle J. Source Service de Chirurgie Maxillo-Faciale, Centre Hospitalier Universitaire, Hôpital Pellegrin, 33076 Bordeaux-Cedex. zwetyenga@aol.com [Squamous-cell carcinoma of the tongue: treatment results and prognosis]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac*. 2003 Feb;104(1):10-7.
- 227 S Kantola, M Parikka², K Jokinen³, K Hyrynkangas³, Y Soini⁴, O-P Alho ^{3a} and T Salo^{2,4a} *British Journal of Cancer* (2000) 83(5), 614–619 © 2000 Cancer Research Campaign doi: 10.1054/ bjoc.2000.1323, available online at <http://www.idealibrary.com> on
- 228 Zhen W, Karnell LH, Hoffman HT, Funk GF, Buatti JM, Menck HR. The National Cancer Data Base report on squamous cell carcinoma of the base of tongue Source Department of Radiation Oncology and Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, University of Nebraska Medical Center, 987521 Nebraska Medical Center, Omaha, Nebraska 68198-7521, USA.
- 229 Espinosa Urbina J. Epidemiología de los tumores del sistema nervioso central en niños en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2009.
- 230 López Figueras A. Epidemiología del cáncer de ovario en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2010.
- 231 García Macarrón J. Epidemiología descriptiva del melanoma cutáneo en los hospitales públicos de la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de

supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2008.

232 Cabrera Cabrera J. Epidemiología del cáncer de vejiga en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2009.

233 Fernandez Huertas Raquel. Epidemiología descriptiva y análisis de supervivencia del cáncer de cuello de útero en Hospital Públicos de la Comunidad de Madrid Tesis Doctoral 2.011

234 Romera Garrido P. Epidemiología del cáncer de esófago en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2008.

235 Cancela Rivas G. Cáncer de hígado en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de supervivencia 2011. (Tesis doctoral). Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

236 García Rosado M. Epidemiología del cáncer de mama en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2008.

237 Domínguez Gordillo A. Epidemiología descriptiva del cáncer de labio en la Comunidad Autónoma de Madrid. Análisis de supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Odontología. Universidad Complutense; 2006.

238 Rodriguez Arrevola N. El linfoma no Hodgkiniano en hospitales públicos de la Comunidad de Madrid. Análisis de Supervivencia. [Tesis Doctoral]. Madrid: Facultad de Medicina. Universidad Complutense; 2010.

239 Billroth T. Die Allgemeine Chirurgische Pathologie and Therapie. In: Reamer G. 51 Vorlesungen-Ein Handbuch fur Studierende and Artze, 14, Berlin: Auflage, 1889.

240 Warren S, Gates O. Multiple primary malignant tumours: a survey of the literature and statistical study. Am.J.Cancer. 1932. 16: 1358-1414.

241 Curado MP, ON Ries LAG, Sripilung H, Young J et al. International rules for multiple primary cancers (ICD-OThird Edition). 2004. Lyon, IARC ; WHO; IARC; ENCR.

242 Peller S. Metachronous multiple malignance in 5.876 patients. Am.J. of Hyg. 1941.34:1-11.

243 Werthamer S, Jabush M, Schulman J. Multiple primary malignances. JAMA. 1961; 175: 558-562.

244 Thoma GW. The incidence and significance of multiple primary malignant tumours, a study of 2.364 necropsies from a cancer research hospital. Am.J.Med.Sci. 1964. 247:427-430.

245 Moertel CG. Multiple primary malignant neoplasm- their incidence and significance- Recent Results in Cancer Research, Srpinger- Verlag. 1966. Berlin, Heidelberg, New York.

- 246 Alvarez Marcos CA, Llorente Pendas JL, Franco Gutierrez V, Hermesen M.A.J.A., Cuesta Alabad MP, Fernandez Espina H, Suarez Nieto C. Segundos tumores primarios en el cáncer escamoso de cabeza y cuello. Acta ORL Esp. 2006; 57: 462-466.
- 247 JEFFREY N. MYERS, MD, PhD, TINA ELKINS, BS, DIANNA ROBERTS, PhD, and ROBERT M. BYERS, MD, Houston, Texas Squamous cell carcinoma of the tongue in young adults: Increasing incidence and factors that predict treatment Outcomes Otolaryngology– Head and Neck Surgery Volume 122 Number 1
- 248 J. P. Diaz Molina, J.P.Rodrigo, J. L.Llorente, C. Alvarez Marcos, C. Morenoy C. Suarez Resultados oncologicos y funcionales del tratamiento quirurgico de los carcinomas de base de lengua Acta Otorrinolaringol Esp.2010;61(5):351–357
- 249 DeVita, Vincent T.; Lawrence, Theodore S.; Rosenberg, Steven A. Title: Devita, Hellman & Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 8th Edition Copyright ©2008
- 250 (http://www.ine.es/inebmenu/mnu_salud.htm).
- 251 Morelatto RA, Lopez de Blanc SA. Oral cáncer mortality in the province of Cordoba, Argentine Republic (period 1975-2000).A comparative study with other populations. Med Oral Patolg Cir Bucal 2006;11: E230-5.
- 252 SEER. Cancer. Gouv/Statfacts/html/tongue.
- 253 Paula Riera S, Benjamin Martinez R. Morbidity and mortality for oral and pharyngeal cáncer in Chile, Rev Med Chile 2005; 133:555-563.
- 254 Jaana Rautava , Marjaana Luukkaa b, Kristiina Heikinheimo, Jouni Alin, Reidar Grenman, Risto-Pekka Happonen Squamous cell carcinomas arising from different types of oral epithelia differ in their tumor and patient characteristics and survival Oral Oncology (2007) 43, 911– 919
- 255 DOUGLAS QUICK Treatment of carcinoma of the tongue. Ann Surg 1921; 73(716-23)
- 256 Atula S, R Grénman, P Laippala, Syrjänen Cancer of the tongue in patients younger than 40 years. A distinct entity. Arco Surg Otolaryngol Cuello Cabeza. Diciembre 1996;122(12):1313-9.
- 257 Byers RM Squamous cell carcinoma of the oral tongue in patients less than thirty years of age. Am J Surg 1975; 130: 475-478.
- 258 Amsterdam JT, Strawitz JG, Squamous cell carcinoma of the oral cavity in young adults . J Surg Oncol 1982; 19: 65-68.
- 259 Meir Gorsky, Joel B. Epstein FRCD(C), Carol Oakle), Nhu D. Le, John Hay, and Peter Stevenson-Moore, Carcinoma of the tongue: A case series analysis of clinical presentation, risk factors, staging, and outcome (Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2004;98:546-52)
- 260 Schantz SP, Yu GP. Head and neck cancer incidence trends in young Americans 1973-1997, with a special analysis for tongue cancer . Arch Otolaryngol Head Neck Surg 2002; 128: 268-274

- 261 Caroline H. Shiboski, Brian L. Schmidt, Richard C. K. Jordan, Tongue and Tonsil Carcinoma Increasing Trends in the U.S. Population Ages 20–44 Years *CANCER* May 1, 2005 / Volume 103 / Number 9 , 1843-1849
- 262 Myers JN, Elkins T, Roberts D, Byers RM, Squamous cell carcinoma of the tongue in Young adults: increasing incidence and factors that predict treatment outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122: 44-51
- 263 Stimson P. Schantz, MD; Guo-Pei Yu, MD Head and Neck Cancer Incidence Trends in Young Americans, 1973-1997, With a Special Analysis for Tongue Cancer *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:268-274
- 264 Ildstad ST, Tollererud DJ, Bigelow ME, Remensnyder JP, Squamous cell carcinoma of the head and neck at the Massachusetts General Hospital: a comparison of biologic characteristics in men and women. *Surgery* 1986; 99: 7-14.
- 265 Berrino F, Gatta G, Variation in survival of patients with head neck cancer in Europe by the site of origin of the tumour. *Eur J Cancer* 1998; 34: 2154-2161.
- 266 Stimson P. Schantz, MD; Guo-Pei Yu, MD Head and Neck Cancer Incidence Trends in Young Americans, 1973-1997, With a Special Analysis for Tongue Cancer *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:268-274
- 267 Altekruse SF, KF, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Waldron W, SEER Cancer Statistics Review 1975-2007, National Cancer Institute Bethesda MD.
- 268 American Cancer Society. Cancer Facts and Figures. Atlanta. 2007
- 269 Herranz Gonzalez – Botas J, Vazquez Barro C, Lopez Amado M, Martinez Moran A, Chao Vieites J, Factors affecting local and regional control and survival of carcinomas of the tongue and floor of mouth. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2002; 53: 32-38.
- 270 Yoshimoto S, Kawabata K, Mitani H, Yonekawa H, Beppu T, Fukushima H, Sasaki T. Treatment results for 84 patients with base of tongue cancer. *Acta Otolaryngol Suppl.* 2007 Dec; (559):123-8.
- 271 Jones AS, Rafferty M, Fenton JE, Husband DJ. Treatment of squamous cell carcinoma of the tongue base: irradiation, surgery, or palliation *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2007 Feb; 116(2):92-9
- 272 Metodo actuarial: al menos 10 sujetos en riesgo por intervalo de tiempo. Edición 1997 J. M. Doménech Massons UD 4: Descripción de datos de supervivencia 25-26
- 273 Adelson RT, Ducic Y. *Head Neck.* 2005 Apr; 27(4):339-43.
- 274 Lin CY, Wang HM, Kang CJ, Lee LY, Huang SF, Fan KH, Chen EY, Chen IH, Liao CT, Chang JT Primary tumor site as a predictor of treatment outcome for definitive radiotherapy of advanced-stage oral cavity cancers. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2010 Nov 15; 78(4):1011-9. Epub 2010 Apr 29.
- 275 Nigauri T, Kamata SE, Kawabata K, Nakamizo M, Hoki K, Mitani H, Nagahashi T, Yokoshima K, Yoshimoto S. Prognostic factors of lateral wall

oropharyngeal squamous cell carcinoma--retrospective study of 79 patients. Nihon Jibiinkoka Gakkai Kaiho. 1996 Sep;99(9):1190-9.

276 DM Hyam, Conway RC, Y Sathiyaseelan, V Gebiski, Morgan GJ, DM Walker, MJ Venegas. . Cancer of the tongue in patients younger than 40 years Aust Dent J. 2003 Mar; 48 (1): 50-4